



DIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS & EVALUACIÓN DE IMPACTO

PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

“Estudio Fase I, abierto, adaptativo y monocéntrico, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad del candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-1A anti SARS-CoV-2, en convalecientes de COVID-19”

SOBERANA 01B

Versión 1.1

IFV/COR/07

Noviembre 2020

CONTENIDO

RESUMEN.....	5
I: INFORMACIÓN GENERAL	6
Título:	6
Código de identificación del protocolo:.....	6
Versión:	6
Fase de investigación:	6
Centro Promotor:	6
Investigador Promotor:	6
Representante del Promotor:	6
Monitores:	6
Experto médico del Promotor:	6
Experto sobre asuntos regulatorios del Promotor:.....	7
Investigador Principal:	7
Investigadores en los Centros Participantes: (Ver ANEXO I).....	7
Lista de sitios participantes:	7
Comité de Ética de las Investigaciones:.....	8
II: LISTADO DE ACRÓNIMOS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS.....	9
Abreviaturas y acrónimos:	9
IV: OBJETIVOS DEL ENSAYO	12
Objetivo General:	12
Objetivos Específicos:.....	12
Hipótesis de trabajo.	12
Consideraciones éticas generales de la investigación.....	13
Justificación de las determinaciones en el estudio.	14
Revisiones y Aprobaciones del protocolo del ensayo:.....	15
Preparación adecuada para enfrentar posibles eventos adversos y garantía de la seguridad de los sujetos.	15
Responsabilidades éticas de todos los participantes en la investigación:.....	15
Información a los sujetos.	16
VI: DISEÑO DEL ESTUDIO	17
VII: SELECCIÓN DE LOS SUJETOS	19
Universo de estudio.	19
Criterios de inclusión.	19
Criterios de exclusión.	19
Criterios de Salida.....	20

VIII. TRATAMIENTO	21
Grupos de tratamiento, fortalezas, vía de administración, volumen a administrar, esquema.	21
Forma de presentación de los medicamentos, composición y conservación.	21
Cada bulbo se identificará con las etiquetas de producto terminado, teniendo en cuenta que es un estudio abierto.	22
Medidas para garantizar la seguridad en la manipulación de los productos y procedimientos para el suministro.	22
Conservación del Producto de investigación.	22
Conducta a seguir con los bulbos utilizados del Producto en Investigación.	23
Aleatorización y asignación a los tratamientos.	23
Técnica empleada para el enmascaramiento y acceso al código del ensayo.	23
Medidas para comprobar el cumplimiento del tratamiento.	23
Tratamiento concomitante.	24
Criterios de interrupción del estudio:.....	24
Criterio de Parada del estudio.	24
Forma de actuación e información en caso de abandono o exclusión de alguno de los sujetos incluidos.	24
Seguimiento de los sujetos.....	25
IX. EVENTOS ADVERSOS	26
Generalidades de Eventos Adversos.	26
Eventos Adversos Solicitados.	27
Eventos Adversos Solicitados locales (sitio de inyección).	27
Eventos Adversos sistémicos.....	30
Evaluación de los Eventos Adversos no solicitados.	31
Periodicidad y método de las mediciones de los Eventos Adversos	31
Conducta a seguir frente a los Eventos Adversos.	32
Evaluación de cualquier Evento Adverso.	33
Evaluación de la causalidad de los EA.	33
Requerimientos para la notificación y reporte de Eventos Adversos Graves e Inesperados.	34
Información sobre la apertura prematura de códigos.	35
X. EVALUACION DE LA RESPUESTA.....	35
Variables de respuesta:	35
XI. RECOLECCIÓN Y MANEJO DE DATOS	40
Manejo de datos y procedimientos para conservar la información.	40
XII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	40
Número de individuos planeados. Justificación del tamaño de muestra.	40

A) Análisis exploratorio.....	42
B) Análisis confirmatorio.....	42
Procedimientos para diagnosticar y explicar datos perdidos (missing) o extremos (outliers).....	45
Análisis Beneficio-Riesgo.....	46
XIII: CONSIDERACIONES PRÁCTICAS.....	47
Deberes y responsabilidades	49
Cuestiones sobre confidencialidad	60
XIV: PLAN DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.....	61
Programa de Monitoreo y Auditorías a los Sitios del Ensayo.....	61
Programa de Visitas de Control de Calidad.....	61
XV: ASEGURAMIENTO Y ASPECTOS LEGALES.....	62
Aseguramiento de recursos indispensables.....	62
Actividades previas al inicio del ensayo:.....	62
Autorizaciones y aprobaciones.....	63
XVI: CALENDARIO GENERAL.....	64
XVII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
XVIII: APROBACIONES.....	66
XIX: ANEXOS.....	67

RESUMEN

Se propone un ensayo clínico Fase I, abierto, adaptativo y monocéntrico, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad de una dosis del candidato vacunal FINLAY-FR-1A anti SARS-CoV-2.

Se incluirán 30 ciudadanos cubanos, adultos, de ambos sexos, en edades comprendidas entre los 19-59 años de edad, que otorguen su consentimiento de participación y que cumplan con los criterios de selección.

Se les aplicará una dosis del candidato vacunal FINLAY-FR-1A (50 µg de RBD dimérico adyuvado en gel de hidróxido de aluminio) y se distribuirán en tres estratos de 10 individuos, en dependencia del antecedente clínico:

- A) Convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, según su historia clínica o la entrevista médica.
- B) Convalecientes de COVID-19 asintomáticos, con PCR positivo al ingreso, según su historia clínica o la entrevista médica.
- C) Individuos con antecedentes de infección subclínica (asintomáticos); detectados mediante pruebas serológicas de anticuerpos IgG y con PCR negativos.

Los eventos adversos serán evaluados durante 3 horas de observación posterior a la inmunización en el sitio clínico y seguidamente se realizará vigilancia activa y pasiva con seguimiento ambulatorio hasta los 28 días posteriores. La exploración de la inmunogenicidad será a través de la determinación de los niveles de anticuerpos específicos anti-RBD, la inhibición de la unión del RBD a su receptor ACE2 y la neutralización viral.

I: INFORMACIÓN GENERAL**Título:**

“Estudio Fase I, abierto, adaptativo y monocéntrico, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad del candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-1A anti SARS-CoV-2, en convalecientes de COVID-19”.

Título abreviado:

SOBERANA 01B

Código de identificación del protocolo:

IFV/COR/07

Versión:

Versión 1.1. Fecha: Octubre 2020

Fase de investigación:

Fase I

Centro Promotor:

Instituto Finlay de Vacunas (IFV).

Investigador Promotor:

Dr. Rolando Felipe Ochoa Azze. Médico Especialista de I y II Grado en Inmunología. Dr. en Ciencias Médicas, Investigador Titular y Profesor Titular y Consultante. Dirección: Calle 21 entre 198 y 200, Atabey, Playa, P.O. Box 16042. La Habana, Cuba; C.P. 11600. Teléfono: 7271-8331.

Representante del Promotor:

Dra. Dagmar García Rivera. Dr. en Ciencias Farmacéuticas, Investigador Titular. Dirección: Calle 21 entre 198 y 200, Atabey, Playa, P.O. Box 16042. La Habana, Cuba; C.P. 11600. Teléfono: 7271-8331.

Monitores:

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC).

Experto médico del Promotor:

Dr. Rinaldo Puga Gómez. Especialista de II Grado en Pediatría. Máster en Ciencias Médicas. Clínica Central “Cira García”. Dirección: Calle 18 No. 4304 entre Ave 43. Alt de Miramar. La Habana, Cuba. Teléfono: 7204-2811.

Experto sobre asuntos regulatorios del Promotor:

M.Sc. Julián Rodríguez Álvarez. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Dirección: Ave 5A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. Teléfono: 7216-4214.

Investigador Principal:

Dr. Arturo Chang Monteagudo. Médico Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Inmunología. Maestro en Ciencias en Bioquímica. Investigador Auxiliar, Profesor Auxiliar. Instituto de Hematología e Inmunología. Dirección: Calle 8 No. 460 entre 17 y 19. Vedado, Plaza de la Revolución, C.P. 10400. La Habana, Cuba. Teléfono 7846-1146 / 7830-5553.

Investigadores en los Centros Participantes: (Ver ANEXO I)

Lista de sitios participantes:

Sitios participantes	Código	Responsabilidad
Instituto Finlay de Vacunas	IF	<ul style="list-style-type: none"> - Promotor - Aseguramiento de la Calidad - Manejo del Producto - Manejo de Muestras - Determinaciones Inmunológicas
Instituto de Hematología e Inmunología	IHI	<ul style="list-style-type: none"> - Sitio Clínico - Conducción del ensayo clínico - Evaluación de voluntarios - Inclusión - Vacunación - Seguimiento postvacunación - Toma y manejo de muestras - Determinaciones de laboratorio clínico - Manejo del Producto en Investigación - Atención al Evento Adverso Grave
Centro de Inmunología Molecular	CIM	<ul style="list-style-type: none"> - Determinaciones Inmunológicas
Centro de Investigaciones de la Defensa Civil	DC	<ul style="list-style-type: none"> - Determinaciones Inmunológicas
Centro Nacional de Genética Médica	CNGM	<ul style="list-style-type: none"> - Identificación de voluntarios. - Toma, procesamiento de muestras para PCR y emisión de resultados
Centro Nacional de Educación Sexual	CENESEX	<ul style="list-style-type: none"> - Apoyo logístico con locales para el seguimiento médico postvacunación
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos	CENCEC	<ul style="list-style-type: none"> - Monitoreo del ensayo
Programa Nacional de Sangre	PNS	<ul style="list-style-type: none"> - Identificación de voluntarios
GEOCUBA	GC	<ul style="list-style-type: none"> - Geolocalización de expedientes COVID-19

Comité de Ética de las Investigaciones:
Instituto de Hematología e Inmunología (IHI)

Nombre y Apellidos	Responsabilidad
Dra. C. Vianed Marsán Suárez	Presidente
Dr. Wilfredo Roque García	Vice-Presidente
Lic. Luz Mirella Morera Barrios	Secretaria
Dra. Kalia Lavaut Sánchez	Miembro
Lic. Yamilé Padrón Mirabal	Miembro
Ing. Alejandro Santiago Jorge	Miembro de la comunidad
Lic. Librada Martell Martorell	Miembro suplente

Comité Independiente de Monitoreo de los Datos (CIMD):

Nombre y apellidos	Formación	Responsabilidad	Ubicación
Dra. Mery Martínez Cabrera	Esp. de 1er Grado en MGI. MsC. en Longevidad Satisfactoria	Presidente	Dirección de Relaciones Internacionales del MINSAP
M.Sc. Patricia Lorenzo-Luaces.	Lic. en Matemática. Máster en Ciencias Matemáticas	Miembro	Investigaciones Clínicas. CIM
Dr.C. Héctor L. Lara Fernández	Especialista de I Grado en Epidemiología. MsC en Farmacoeconomía. Doctor en Ciencias de la Salud	Miembro	CENCEC
Dra. Gisela María Suárez Formigo	Esp. de I Grado en Inmunología	Miembro	Inmunología Clínica. CIM

II: LISTADO DE ACRÓNIMOS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS

Abreviaturas y acrónimos:

Ac: Anticuerpo

Ag: Antígeno

Al: Alúmina

BPC: Buenas Prácticas Clínicas

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

CECMED: Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos

CIMD: Comité Independiente de Monitoreo de Datos

CEI: Comité de Ética de las Investigaciones

CENCEC: Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos

d-RBD: Dímero del RBD: Dominio de unión al receptor: del inglés (Receptor-Binding Ddomain) del virus SARS-CoV-2

EAS: Evento Adverso Solicitado

EAE: Evento Adverso Esperado

EAG: Evento Adverso Grave

EAGI: Evento Adverso Grave e Inesperado

EANE: Evento Adverso No Esperado

ELISA: Análisis de Inmunoabsorción Ligado a Enzima, del inglés Enzyme- Linked Immunosorbent Assay.

IFV: Instituto Finlay de Vacunas

INM: Inmunógeno

MGI: Medicina General e Integral

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PCR: Reacción en Cadena a la Polimerasa, del inglés Polymerase Chain Reaction. En este estudio nos referiremos al PCR para el diagnóstico de SARS-CoV-2

SNS: Sistema Nacional de Salud

COVID-19 leve: Enfermedad producida por el coronavirus SARS-CoV-2. Definida como leve cuando presenta signos no específicos, tales como fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, ligera cefalea, malestar general, y manifestaciones digestivas (náuseas, vómitos y diarreas), sin signos de deshidratación, disnea o sepsis; en esencia, un cuadro prácticamente indistinguible de otras afecciones virales respiratorias.

III: INTRODUCCIÓN. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO PROPUESTO

La COVID-19 se caracteriza por una mayor letalidad en individuos con afectaciones cuantitativas o cualitativas de la inmunidad y con la presencia de comorbilidades. La respuesta inflamatoria incontrolada y la tormenta de citocinas son responsables de su evolución tórpida (1,2,3).

En el otro espectro clínico-epidemiológico se observan infectados asintomáticos, y otros con cuadros clínicos leves. También se han detectado individuos con anticuerpos IgG específicos en estudios serológicos poblacionales, evidencia de infección subclínica (4,5).

Además de las particularidades de la evolución clínica de esta enfermedad, otra característica importante radica en su elevada transmisibilidad (3,4,5).

El porcentaje de sujetos asintomáticos ha oscilado entre el 20% y el 60% entre todos aquellos casos con PCR positivo. Por otra parte, se ha reportado que el número de infectados no detectados, y por tanto no incluidos en las tasas de incidencia, puede ser entre 10 y 20 veces mayor que los diagnosticados. En ambos casos, en dependencia de la efectividad de las pesquisas activas y las políticas de salud establecidas en cada país (5,6,7).

En esos individuos, con integridad de su sistema inmune, la infección por el SARS-CoV-2 es contenida principalmente por la inmunidad innata. Respecto a la posibilidad de volver a padecer la enfermedad, hay criterios diversos: algunos investigadores reportan inmunidad, de corta o larga duración, en dependencia de los niveles de anticuerpos neutralizantes (4,8,9,10,11). Otros estudios aportan evidencias de reinfección (8,9). En Cuba, el tratamiento precoz, incluyendo el uso masivo de inmunomoduladores y anti-inflamatorios, no facilita la inducción de anticuerpos protectores y otros efectores de la respuesta inmune (6).

Debe tenerse en cuenta que los anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 son estimulados por la subunidad S1 de la proteína espicular, especialmente el dominio de unión con el receptor ACE2: conocido como RBD por sus siglas en inglés (Receptor Binding Domain). Otras proteínas del virus pueden propiciar el mecanismo inmunopatogénico mediado por anticuerpos: ADE (Antibody Dependent Enhancement) (1,2,3,9,11). Por ello, se han desarrollado candidatos vacunales en diferentes plataformas, basados en el RBD como inmunógeno vacunal timodependiente, que han demostrado su seguridad e inmunogenicidad, tanto en estudios nacionales (en curso), como internacionales (10,12,13).

Los ensayos clínicos de los candidatos vacunales "Soberana" contra COVID-19, se realizan no solo en individuos sanos, sino en aquellos con enfermedades crónicas controladas, teniendo en cuenta precisamente las características de la enfermedad. Los convalecientes de infecciones clínicas, y los individuos con infecciones asintomáticas (subclínicas), diagnosticados por PCR o

mediante estudios serológicos, constituyen una subpoblación no despreciable, atendiendo a que debe estar subestimada; además, merece ser estudiada, ya que muchos de ellos posiblemente no estén protegidos adecuadamente ante un nuevo contacto con el SARS-CoV-2 (5,7).

Sin embargo, si tuvieran linfocitos B de memoria, pudiera ser suficiente con una dosis de refuerzo de una vacuna basada en RBD dimérico (d-RBD), adyuvada en hidróxido de aluminio, para estimular niveles protectores de anticuerpos neutralizantes, y de esta forma protegerlos ante una reinfección.

Los estudios preclínicos que sustentan la propuesta de evaluación clínica, son los mismos que avalaron los ensayos clínicos “Soberana” en curso. La evaluación preclínica del d-RBD como inmunógeno vacunal ha demostrado que es seguro mediante estudios toxicológicos; e inmunogénico en ratones y conejos, en los que ha estimulado la producción de altos títulos de anticuerpos contra el RBD, con un alto índice de avidéz por el antígeno, y con la capacidad de inhibir la interacción del RBD con su receptor ACE2, así como neutralizar el virus vivo.

Para dar continuidad a la evaluación clínica del candidato vacunal “FINLAY-FR-1A”, se propone un ensayo clínico Fase I, abierto, adaptativo y monocéntrico, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad de una dosis del candidato vacunal. Se llevará a cabo en adultos cubanos, convalecientes de cuadros clínicos leves de COVID-19, individuos asintomáticos diagnosticados mediante PCR, así como aquellos con infecciones subclínicas detectados mediante pruebas serológicas. Todos entre los 19 y 59 años de edad, que otorguen su consentimiento de participación y con niveles insuficientes de anticuerpos contra RBD, considerando como tales aquellos que induzcan una inhibición de la unión RBD con su receptor ACE2 inferior al 60%.

Los eventos adversos serán evaluados durante 3 horas de observación posterior a la inmunización en el sitio clínico y seguidamente se realizará vigilancia activa y pasiva con seguimiento ambulatorio. La exploración de la inmunogenicidad será a través de la determinación de los niveles de anticuerpos específicos anti-RBD, inhibición de la interacción ACE2:RBD y la neutralización viral. Además, se investigará la activación de linfocitos T.

IV: OBJETIVOS DEL ENSAYO

Objetivo General:

Evaluar la seguridad, la reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad del candidato vacunal FINLAY-FR-1A contra el SARS-CoV-2, basado en d-RBD en hidróxido de aluminio, en convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, asintomáticos PCR positivos, así como en individuos con antecedentes de infecciones subclínicas, detectados por la presencia de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 y con PCR negativos.

Objetivos Específicos:

1. Evaluar el perfil de seguridad de una dosis del candidato vacunal, en convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, asintomáticos PCR positivos, y en individuos con antecedentes de infecciones subclínicas, detectados mediante anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 y con PCR negativos.
2. Evaluar la reactogenicidad de una dosis del candidato vacunal, en convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, asintomáticos PCR positivos, y en sujetos con antecedentes de infecciones subclínicas, detectados mediante anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 y con PCR negativos.
3. Explorar la inmunogenicidad de una dosis del candidato vacunal, en convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, asintomáticos PCR positivos, y en individuos con antecedentes de infecciones subclínicas, PCR negativos e IgG anti-SARS-CoV-2 positivos.

Hipótesis de trabajo.

Se espera que la administración del candidato vacunal sea segura en convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, en individuos asintomáticos PCR positivos, y en individuos con antecedentes de infecciones subclínicas: IgG anti-SARS-CoV-2 positivos y PCR negativos; admitiendo no más de un 5% de individuos con eventos adversos graves (EAG) con relación de causalidad consistente con la vacunación.

V: DEONTOLOGÍA MÉDICA

Consideraciones éticas generales de la investigación.

El protocolo de ensayo clínico se realizará de acuerdo a los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos, establecidos en la actualización de la Declaración de Helsinki en la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

Previo al inicio del estudio, el protocolo será evaluado por el Comité de Ética de las Investigaciones (CEI) del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI). Este comité está conformado acorde a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), contando con el documento que avala su constitución y los procedimientos normalizados de trabajo diseñados para su correcto funcionamiento. El comité será informado permanentemente sobre la marcha del estudio y podrá participar e intervenir en cualquiera de sus etapas. El dictamen otorgado por el CEI, conjuntamente con la documentación del estudio, será entregado al Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) para su revisión y aprobación. Una vez obtenida la aprobación por el CECMED se procederá al inicio del ensayo clínico.

Previo a la inclusión de los sujetos en el estudio, los mismos recibirán información relativa al estudio y al candidato vacunal con el objetivo de ofrecer su consentimiento de participación firmado y fechado. Los sujetos conservarán un duplicado del Formulario de Consentimiento.

El Proceso de Reclutamiento velará por el ritmo de evaluación de sujetos, con el objetivo de no exceder la cantidad de sujetos que requiera el estudio.

Se creará un Comité Independiente de Monitoreo de Datos, conformado acorde a las BPC, contando con el documento que avala su constitución y los procedimientos diseñados para su correcto funcionamiento. Este comité tendrá entre sus misiones el análisis y reporte de la seguridad asociada a cada dosis aplicada. El objetivo de estos reportes es mostrar las evidencias de seguridad del producto en investigación. Los reportes serán generados con los resultados de la seguridad en los primeros 7 días posteriores a la dosis aplicada. También se monitorearán los análisis de inmunogenicidad.

Toda la información individual relacionada con los sujetos durante el estudio, quedará debidamente custodiada por los responsables del ensayo de forma tal que se garantice la absoluta confidencialidad. Una vez concluido el estudio, toda la documentación generada durante el mismo será archivada en el IHI .

Justificación de las determinaciones en el estudio.

Objetivo de las determinaciones:

- Laboratorio clínico: determinar el estado clínico del sujeto al inicio y al final del tratamiento correspondiente.
- Laboratorio de microbiología: determinar si el sujeto está infectado por el SARS-CoV-2, virus del VIH, Virus de la hepatitis B y C y serología VDRL.
- Laboratorio de inmunología: evaluar la respuesta inmunológica estimulada por el candidato vacunal.

Organización de las determinaciones en el estudio:

Determinaciones	Evaluación inicial	Día 7	Día 14	Día 28
Clínicas	X			X
Microbiológicas	X			
Inmunológicas	X	X	X	X

Justificación del diseño del estudio.

El diseño del ensayo está basado en la evaluación de una dosis del candidato vacunal en convalecientes, con las que se obtendrán datos de seguridad e inmunogenicidad. Esto posibilitará obtener información que permita incidir en el incremento del conocimiento de la respuesta inmune inducida por el candidato vacunal en la población estudiada, y como consecuencia, sobre la probabilidad de éxito de las próximas etapas de desarrollo clínico.

En el estudio se propone un diseño adaptativo, donde se evaluará iterativamente un criterio de parada por toxicidad inadmisibles, cerrando el estrato, según el diseño del estudio, donde se satisfaga esta condición, lo cual eleva el estándar ético frente al sujeto en investigación. Para los protocolos con diseños adaptativos, se sugiere que se incluyan criterios pre-especificados donde se puedan cerrar regímenes con insuficiente seguridad o efecto (14).

Los diseños adaptativos durante la fase exploratoria de evaluación de los fármacos son un tipo de diseño aprobado y promovido por las agencias reguladoras internacionales (15), que han mostrado ventajas sobre los diseños convencionales: en optimizar la duración entre las fases, la obtención de un mayor número de aprobaciones expeditas, facilidad para explorar un mayor número de dosis, esquemas y combinaciones de tratamientos, refinamiento en la selección de dosis y subpoblaciones dianas a evaluar en las etapas posteriores de desarrollo.

De manera particular para estudios de vacunas profilácticas en COVID-19, cuando no se dispone de información que sustente la eficacia, se recomienda conducir estudios pequeños que exploren

la actividad del candidato y sugieran su potencial beneficio, antes de llevar a cabo estudios en una cantidad mayor de sujetos (15,16). También se sugiere el establecimiento de un Comité Independiente de Monitoreo de datos, el cual está incorporado en el diseño propuesto (14,15,16).

Revisiones y Aprobaciones del protocolo del ensayo:

- Revisión y aprobación: Aseguramiento de la Calidad del Instituto Finlay.
- Revisión y dictamen: Comité de Ética de las Investigaciones (CEI).
- Revisión y aprobación: Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)

Preparación adecuada para enfrentar posibles eventos adversos y garantía de la seguridad de los sujetos.

En el estudio se establece una vigilancia ambulatoria de forma activa y pasiva durante 28 días posteriores a la dosis administrada:

- En el sitio clínico, inmediatamente después de la vacunación, se realizará vigilancia por 3 horas. El sitio clínico contará con un Carro de Paro y Stock de Urgencia y los eventos adversos se tratarán según se indica en los protocolos de manejo y tratamiento en pacientes adultos.
- Durante los primeros 7 días postvacunación se vigilarán los eventos adversos solicitados locales y sistémicos a través de consultas presenciales en las primeras 72 horas. Los días 4, 5 y 6 siguientes se realizará vigilancia pasiva y al 7mo día se realizará consulta presencial.
- Durante 28 días se vigilan los eventos adversos no solicitados, en consultas presenciales (día 7, 14 y 28), así como a través de vigilancia pasiva.
- Durante 28 días se vigilarán los eventos adversos graves, se registrarán, notificarán y se le dará seguimiento, según se generen.
- Se habilita el Diario de Eventos Adversos para el seguimiento de la seguridad por el sujeto incluido en el estudio.

Responsabilidades éticas de todos los participantes en la investigación:

- a) Investigadores clínicos: Garantizar la adherencia al protocolo y cumplimiento de los procedimientos que establece el mismo. Informar y solicitar el consentimiento de los sujetos. Mantener la confidencialidad de la información generada en el estudio.
- b) Institución: Asegurar el mantenimiento de las facilidades y su utilización adecuada por parte del investigador.

- c) Equipo de investigación: Garantizar el cumplimiento del protocolo y los procedimientos que establece el Promotor. Mantener la confidencialidad de la información generada en el estudio.
- d) Promotor: Garantía del cumplimiento de las BPC en el diseño del protocolo, garantía del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) en la producción del candidato vacunal a ser utilizado en el estudio.
- e) Monitor: Verificar el cumplimiento de las BPC y la correcta ejecución del protocolo.
- f) Comité de Ética de la Investigación: Revisar y dictaminar el protocolo del ensayo y verificar el progreso del estudio.
- g) Comité Independiente de Monitoreo de Datos (CIMD): Mantener la confidencialidad de la información generada en el estudio.
- h) Autoridad Reguladora de Medicamentos (CECMED): Salvaguardar la integridad de los sujetos a través de la revisión, aprobación y seguimiento del ensayo.

Información a los sujetos.

El Investigador Clínico designado en el sitio clínico, informará a los sujetos del diseño del estudio, el candidato vacunal a investigar y sus antecedentes. Toda esta información le será proporcionada de forma oral y escrita, en términos sencillos y asequibles al sujeto, con el objetivo de lograr su comprensión. También se le informará que en el caso excepcional de que sufriera algún daño como resultado directo del estudio, el Sistema Nacional de Salud garantizará toda la atención médica necesaria y está conveniado con la Empresa de Seguros (ESEN), el tratamiento concebido en estos casos, mediante una póliza de seguro por posibles daños y perjuicios como resultado de su participación en el estudio.

Le informará al sujeto que toda la información que genere durante el estudio quedará debidamente custodiada, de forma tal que se garantice la confidencialidad de sus datos personales, así como, que cualquier información que pueda ser relevante durante su permanencia en el estudio le será informada y que podrán abandonar el mismo sin perjuicio alguno.

Los sujetos, después de haber recibido toda la información relativa al ensayo y de contar con un tiempo prudencial para el análisis de la información recibida, decidirán su participación en el estudio; firmarán el "Formulario de Consentimiento Informado" (ANEXO II) y conservarán una copia de este documento.

VI: DISEÑO DEL ESTUDIO

Diseño: Fase I, abierto, adaptativo (criterio de parada por toxicidad inadmisibles, evaluación intermedia de inmunogenicidad, adición de otros criterios de evaluación determinados por eventos intercurrentes especificados), monocéntrico; diseñado para evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad de una dosis del candidato vacunal.

Población: Se incluirán 30 ciudadanos cubanos, adultos, de ambos sexos, en edades comprendidas entre los 19-59 años de edad, que otorguen su consentimiento de participación y que cumplan con los criterios de selección. Tratados con:

Tratamiento: Una dosis del candidato vacunal FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD adyuvado en gel de hidróxido de aluminio).

Los 30 voluntarios que participarán en el estudio se distribuirán en tres estratos de 10 individuos, en dependencia del antecedente clínico:

- A) Convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, según su historia clínica o la entrevista médica.
- B) Convalecientes de COVID-19 asintomáticos, con PCR positivo al ingreso, según su historia clínica o la entrevista médica.
- C) Individuos con antecedentes de infección subclínica (asintomáticos), detectados mediante pruebas serológicas de anticuerpos IgG y con PCR negativos.

Evento intercurrente: Aparición en el estado del arte o proveniente de los datos acumulados en el ensayo, de información que permita incidir en el incremento del conocimiento y como consecuencia, sobre la probabilidad de éxito de las próximas etapas de desarrollo clínico.

Se evaluará de manera iterativa el criterio de parada por toxicidad inadmisibles (más de un 5% de individuos con eventos adversos graves (EAG) con relación de causalidad consistente con la vacunación).

Si a los 7 o 14 días, la probabilidad de Respuesta Inmune satisfactoria es elevada (>0,90), se emitirá notificación a la autoridad regulatoria, para sustentar continuidad del desarrollo del candidato vacunal a otras etapas de desarrollo. Se considerará como Respuesta Inmune satisfactoria, si se logra más de un 50% de seroconversión mayor o igual a 4 veces la determinación inicial para el título de anticuerpos, o niveles de anticuerpos IgG equivalentes a una inhibición mayor al 70% de la unión RBD con ACE2.

Diseño general del estudio.

Acciones		Días				
		-7	0	7	14	28
Reclutamiento/Evaluación inicial		X				
Sujetos incluidos			X			
Vacunación (50 µg d-RBD en Alúmina)*			X			
Toma de muestra de sangre	Inmunología	X		X	X	X
	Laboratorio Clínico	X				X
	Laboratorio Microbiología	X				
Consulta presencial		X	X	X	X	X

*El grupo de 30 sujetos, será subdividido en estratos definidos según antecedente clínico.

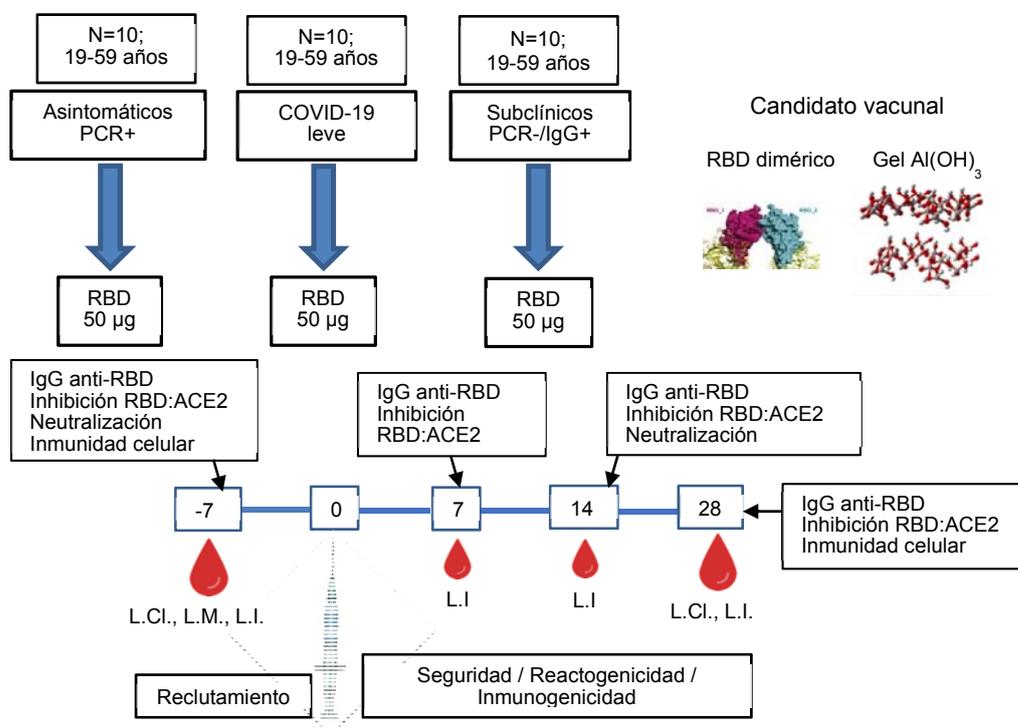


Fig. 1 Diseño del estudio.

Leyenda: L.Cl: Laboratorio Clínico; L.M. Laboratorio de Microbiología; L.I. Laboratorio de Inmunología: RBD: “Receptor Binding Domain”.

Nota: La Inmunidad celular se refiere al estudio de linfocitos T.

VII: SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

La selección de los sujetos será realizada por los Investigadores Clínicos designados al efecto, liderados por el Investigador Principal del estudio.

Universo de estudio.

Sujetos masculinos y femeninos de 19 a 59 años de edad, de nacionalidad cubana y con antecedentes de ser convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, asintomáticos PCR positivos, así como individuos con infecciones subclínicas, detectados mediante pruebas IgG anti-SARS-CoV-2 y con PCR negativos.

Criterios de inclusión.

1. Sujetos que otorguen por escrito su consentimiento informado de participación en el estudio.
2. Sujetos con edad comprendida entre 19 y 59 años.
3. Índice de masa corporal entre 18,5 y 29,9 kg/m².
4. Mujeres que en edad fértil usen métodos anticonceptivos seguros durante el estudio.

Criterios de exclusión.

1. Sujetos con antecedentes de COVID-19 que cumplan cualquiera de los siguientes criterios:
 - a) Historia actual de infección o haber recibido alta médica por SARS-CoV 2 durante los 2 meses previos al reclutamiento.
 - b) Antecedentes de cuadro clínico severo por COVID-19, según su historia clínica u obtenidos durante la entrevista médica.
 - c) Niveles de anticuerpos basales en los que se demuestre una inhibición $\geq 60\%$ de la unión del RBD con su receptor.
2. Sujetos con enfermedad febril o infecciosa aguda en los 7 días previos a la administración de la vacuna o en el momento de su aplicación.
3. Sujetos con tratamiento con antimicrobianos o tratamiento sostenido con AINES en los 7 días previos a la administración de la vacuna.
4. Sujetos con enfermedades crónicas no transmisibles NO controladas, según criterios clínicos o de laboratorio establecidos para cada entidad en las normas cubanas de medicina (Ejs: asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades del tiroides,

- neurológicas, del sistema hemolinfopoyético, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, enfermedad psiquiátrica a nivel psicótico, entre otras).
5. Sujetos con enfermedad del sistema inmune congénita o adquirida.
 6. Sujetos con antecedentes de enfermedad neoplásica.
 7. Sujetos con antecedentes de abuso de sustancias tóxicas durante los últimos 30 días o enfermedad adictiva a sustancias tóxicas, excepto el tabaquismo.
 8. Sujetos con facultades mentales disminuidas.
 9. Sujetos con antecedentes de enfermedad alérgica severa (shock anafiláctico, edema angioneurótico, edema de la glotis, urticaria severa).
 10. Sujetos con antecedentes de hipersensibilidad al tiomersal.
 11. Participación en otro ensayo clínico de intervención preventiva o terapéutica en los últimos 3 meses.
 12. Aplicación de otra vacuna en los últimos 30 días.
 13. Tratamiento con inmunomoduladores en los últimos 30 días, ej; esteroides (excepto el uso ocasional de esteroides tópicos o inhalados), citostáticos, interferón, inunoferrón, factor de transferencia, anticuerpos monoclonales, biomodulina T, cualquier ganmaglobulina, levamisol, heberferón, timosina) o previsiblemente aquellas personas que por su enfermedad de base requieran tratamiento inmunomodulador, que pueda coincidir durante el desarrollo del estudio.
 14. Antecedentes de haber recibido transfusión de sangre o hemoderivados en los últimos 3 meses.
 15. Sujetos con dificultades para asistir a las consultas de seguimiento previstas.
 16. Esplenectomía o disfunción esplénica.
 17. Embarazo, puerperio o lactancia.
 18. Sujetos con tatuajes en la región deltoidea de ambos brazos.
 19. Sujetos con resultados positivos a: anticuerpos contra VIH1+2, anticuerpos contra hepatitis C, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y serología VDRL.

Criterios de Salida.

No se definen criterios de salida.

VIII. TRATAMIENTO

Grupos de tratamiento, fortalezas, vía de administración, volumen a administrar, esquema.

Se incluirá un grupo de tratamiento:

Grupo experimental: 50 µg de d-RBD+ Gel de Hidróxido de Aluminio, vía IM, volumen 0,5 mL, Una dosis.

El candidato vacunal se aplicará en la región deltoidea.

Justificación del esquema de vacunación.

A partir de la actualización del estado del arte hemos observado que en los estudios clínicos que utilizan RBD como inmunógeno vacunal, se han evaluado fortalezas entre 5 y 50 µg/dosis, por lo que nuestra formulación se encuentra dentro del rango evaluado por otros candidatos vacunales similares al nuestro.

Se usará una sola dosis teniendo en cuenta que los voluntarios del estudio se han puesto en contacto previamente con el SARS-CoV-2, y deben tener células B de memoria, por lo que una dosis de la vacuna debe comportarse como una dosis de refuerzo e incrementar los niveles de anticuerpos protectores.

En nuestros estudios preclínicos se evaluó la fortaleza propuesta para el estudio clínico, con lotes experimentales y lotes BPM, que demostraron buenos resultados, tanto para seguridad como inmunogenicidad. Debe tenerse en cuenta que el RBD que se empleará es el mismo usado en ensayos clínicos en nuestro país, registrados bajo el código: RPCEC00000332 (Soberana 01) y RPCEC00000338 (Soberana 01A). En el primero de ellos se ha evidenciado de forma preliminar la seguridad del inmunógeno vacunal. En el segundo se incluye la formulación y el lote que emplearemos en convalecientes; la documentación preclínica avala su seguridad.

Forma de presentación de los medicamentos, composición y conservación.

El candidato vacunal FINLAY FR-1A es una suspensión inyectable, se presenta en bulbo 2R, unidosis, para uso simple, con retapa de color rosado que contiene un volumen de 0,7 mL, a vacunar 0,5 mL. Cada dosis (0,5 mL) del candidato vacunal contiene:

Tabla 1: Composición del candidato vacunal FINLAY FR-1A

Componentes	Cantidad por dosis (0,5 mL)
Sustancias activas	
Dímero del dominio de unión al receptor ACE2 (RBD) de la proteína S1	50 µg
Excipientes	
Tiomersal	0,05 mg
Hidrógeno Fosfato de Disodio	0,03 mg
Dihidrógeno Fosfato de Sodio	0,02 mg
Cloruro de Sodio	4,25 mg
Agua para inyección, cs	0,5 mL
Adyuvante	
Gel de Hidróxido de Aluminio	1250 µg

Cada bulbo se identificará con las etiquetas de producto terminado, teniendo en cuenta que es un estudio abierto.

El envase para el estudio serán estuches de embalaje con capacidad para 20 bulbos. Los estuches de embalaje se identificarán con una etiqueta que identifica el envío como producto en ensayos clínicos.

Medidas para garantizar la seguridad en la manipulación de los productos y procedimientos para el suministro.

El candidato vacunal será aplicado por una enfermera vacunadora, certificada para este proceder. Se administrarán 0,5 mL del producto en investigación, por vía IM en el deltoides. Se utilizarán jeringuillas y agujas desechables. Las jeringuillas a utilizar serán aquellas con aforo en 0,5 mL y agujas 23G x 1" o 22G. La técnica correcta de administración se garantizará con los procedimientos para la aplicación de vacunas por vía IM.

Antes de administrar las vacunas es necesario verificar la uniformidad de la suspensión, comprobando que su apariencia sea blanca opalescente (auxiliándose de una fuente de luz). No debe ser administrada si la suspensión no es uniforme.

El proceso de administración del producto podrá ser verificado por un representante del CIMD.

Conservación del Producto de investigación.

La temperatura de conservación de las vacunas es de 2 a 8°C. No deben utilizarse si han sido expuestas a temperaturas de congelación, por lo cual será preciso realizar controles diarios (tres veces al día) de la temperatura de los refrigeradores o neveras de almacenamiento por el Responsable del Manejo del Producto en Investigación o personal designado al efecto.

Durante la permanencia en el vacunatorio del Producto en Investigación, el mismo se localizará en termos refrigerados con equipos de medición de la temperatura; para este caso la medición se realizará cada 30 minutos por la Enfermera que prepara y aplica el candidato vacunal. Los controles de temperatura garantizarán la conservación de la cadena de frío, siguiendo las normativas establecidas por el Sistema Nacional de Salud (SNS) y el Instituto Finlay de Vacunas (IFV).

El Responsable del Manejo del Producto en Investigación del IFV será responsable del traslado de las vacunas hacia el sitio clínico, cumpliendo con la solicitud de las cantidades de candidato vacunal a utilizar y las normas establecidas para la actividad de traslado de Producto en Investigación.

Conducta a seguir con los bulbos utilizados del Producto en Investigación.

Una vez concluida la vacunación, los bulbos utilizados serán depositados en el estuche de embalaje. Este estuche será sellado con una etiqueta de “Producto Utilizado”, este sellaje ocurrirá posterior al inventario entre la Enfermera Vacunadora del sitio clínico y el Responsable de Farmacia del sitio clínico.

Estos estuches serán trasladados a la Farmacia del IHI donde permanecerán 7 días en condiciones de conservación: temperatura de 2-8°C. Posterior a este tiempo se conservarán a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se conservará a temperatura ambiente en dicha farmacia hasta finalizado el estudio.

La destrucción de los bulbos será realizada por el promotor al finalizar el estudio.

Aleatorización y asignación a los tratamientos.

El estudio no es aleatorizado. Se administrará el candidato en la fortaleza propuesta a 10 sujetos, por cada uno de los 3 estratos identificados. La selección de los sujetos para alcanzar el tamaño de muestra definido en cada estrato se realizará mediante muestreo simple aleatorio, respecto a los sujetos evaluados que satisfagan los criterios de selección.

Técnica empleada para el enmascaramiento y acceso al código del ensayo.

El estudio es **abierto**. Cada bulbo se identificará con las etiquetas de producto terminado.

Medidas para comprobar el cumplimiento del tratamiento.

Una vez vacunados los sujetos, la enfermera vacunadora procederá al completamiento del Registro de Administración Producto en Investigación. El mismo recogerá fecha y hora de la vacunación y la firma del sujeto como constancia de que recibió la vacuna, además, en la

Historia Clínica quedará reflejada la dosis y volumen aplicado, así como la zona anatómica de aplicación del producto.

Tratamiento concomitante.

La administración de medicamentos inmunomoduladores, es un criterio de exclusión del estudio. Si su uso fue necesario después de vacunar, será necesario anotar todos los detalles del tratamiento en la Historia Clínica y se tendrá en cuenta en el análisis posterior de la magnitud de la respuesta.

Se registrarán los medicamentos que el sujeto consume antes de iniciar el estudio, así como la causa de la indicación, dosis diaria, fecha de inicio, tiempo que hace que lo utiliza. Igualmente serán registrados los medicamentos que el sujeto consume durante el estudio. En caso de indicación para tratar eventos adversos, se especificarán todos los datos en la historia clínica y modelo de Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) correspondiente (ANEXO III).

Criterios de interrupción del estudio:

1. Abandono voluntario.
2. Aparición de evento adverso grave con relación de causalidad.
3. Sujeto que en cualquier momento del estudio sea PCR positivo a SARS-CoV 2.
4. Cambios en el estado clínico del paciente que justifiquen detener la participación del voluntario en el estudio.*
5. Fallecimiento del sujeto.

*La aplicación de este criterio se realizará en consulta con el Investigador Principal del Estudio.

Criterio de Parada del estudio.

En caso de producirse un evento adverso grave con sospecha de relación con el producto de investigación, se procederá a la detención momentánea del estudio, hasta tanto se concluya la investigación causal del evento adverso y se tome la decisión de:

- Continuar el estudio
- Cierre del estudio

Forma de actuación e información en caso de abandono o exclusión de alguno de los sujetos incluidos.

- Si algún sujeto resulta excluido o abandona el estudio, se tomará en cuenta toda la información obtenida hasta ese momento.

- Los investigadores contactarán con el sujeto para conocer la causa del abandono, para ser referida en la Historia Clínica y completada en el CRD.

Seguimiento de los sujetos.

El seguimiento de los sujetos incluidos en este estudio será de 28 días. Se prevé un seguimiento de la seguridad clínica (eventos adversos) y epidemiológico.

Para el seguimiento de la seguridad clínica se establecen consultas de evaluación, que se describen en el acápite: “Preparación adecuada para enfrentar posibles eventos adversos y garantía de la seguridad de los sujetos”.

Para el seguimiento clínico-epidemiológico, se seguirán las pautas establecidas por el “Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19” (6), en especial su Capítulo 4 “Manejo del Paciente Convaleciente de COVID-19 desde la Atención Primaria de Salud”, así como el Anexo 3 “Manejo de caso sospechoso o confirmado de COVID-19 en el paciente adulto”. Debemos precisar que no se prevén reinfecciones en los convalecientes de nuestro estudio clínico, ya que no incluye grupo control, y por tanto todos los voluntarios son vacunados contra SARS-CoV-2. Sin embargo, si ocurriera alguna de las siguientes situaciones se procedería según lo establecido:

- Sujeto “contacto de caso positivo o caso sospechoso de COVID-19” (aislamiento domiciliario; atención y seguimiento desde la Atención Primaria de Salud).
- Sujeto “sospechoso COVID-19” (Ingreso en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”).
- Sujeto “caso positivo COVID-19” (Ingreso en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”).

Una vez concluido este estudio, se mantendrá por los investigadores del ensayo clínico el seguimiento de la seguridad de los sujetos hasta completar un año posterior a su inclusión. Se establecerán consultas de evaluación presenciales y no presenciales en coordinación con la Atención Primaria de Salud, según lo establecido en el Capítulo 4 “Manejo del Paciente Convaleciente de COVID-19” del “Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19” (6).

En especial se seguirán:

- Eventos adversos graves.
- Mujeres incluidas que resulten embarazadas en ese período.
- Sujetos vacunados que resulten contactos, sospechosos y enfermos de COVID 19.

Se medirán por asociación de bases de datos del estudio y sistemas de Geolocalización habilitados al efecto.

Se mantendrá comunicación con los hospitales donde pueden atenderse los sujetos que generen un evento adverso grave. En estos casos, se requerirá conocer el diagnóstico al ingreso, así como el manejo farmacológico del caso.

IX. EVENTOS ADVERSOS

Generalidades de Eventos Adversos.

Definiciones:

Evento Adverso (EA).

Cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se administra un producto farmacéutico, y que no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento. Un acontecimiento o evento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable e inesperado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto en investigación, esté o no relacionado con este.

Evento Adverso Grave (EAG).

Un evento adverso grave es cualquier ocurrencia médica desfavorable que concluye con la muerte, amenaza la vida, resulta en una discapacidad/incapacidad persistente o significativa, requiere la hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización actual o provoca una anomalía congénita en la descendencia del sujeto. Además, deben considerarse graves los eventos médicos importantes que puedan poner en peligro al paciente o requerir intervenciones para prevenir algunos de los resultados arriba mencionados. Ejemplos de tales tratamientos son terapias intensivas para el bronco-espasmo, discrasias sanguíneas y convulsiones que no resulten en hospitalización.

Reacción Adversa.

Todas las respuestas nocivas e involuntarias a un producto en investigación, a cualquier dosis, se considerarán reacciones adversas al producto en investigación. La reacción adversa al fármaco se considerará cuando entre un producto y el evento adverso existe una posibilidad razonable de relación causal, o que no se pueda descartar una relación entre ambos.

Evento Adverso Inesperado.

Evento adverso de una naturaleza o gravedad inconsistente con la información disponible sobre el producto (Manual del Investigador).

Reacción Adversa Inesperada.

Reacción adversa de una naturaleza o gravedad inconsistente con la información disponible sobre el producto (Manual del Investigador para un producto no aprobado o prospecto /ficha técnica de las características de un producto aprobado).

Eventos Adversos Solicitados.

Los eventos adversos solicitados incluirán un grupo de eventos adversos locales y sistémicos que han sido reportados con mayor frecuencia en vacunas de composición similar a la que se encuentra en investigación, y serán vigilados de forma activa durante los 7 primeros días posteriores a la vacunación. Serán registrados diariamente por el sujeto en el Diario de Eventos Adversos, y posteriormente descritos en la historia clínica por parte del médico.

Estos eventos serán registrados en el CRD en los modelos correspondientes a Eventos Adversos Solicitados Locales y Eventos Adversos Solicitados Sistémicos, durante los 7 primeros días de la vacunación.

Eventos Adversos Solicitados locales (sitio de inyección).

Se reflejarán los siguientes eventos adversos locales en el Diario de Eventos Adversos durante los primeros 7 días (Tabla 2):

Tabla 2 Eventos Adversos Solicitados locales, definición e intensidad

Evento adverso	Definición	Intensidad		
		Leve	Moderada	Severa
Dolor en el sitio de la inyección	Sensación no placentera asociada con un daño potencial del tejido que ocurre en el sitio de la inyección	Dolor al tacto	Dolor al mover la extremidad	Dolor espontáneo, impide la realización de las actividades cotidianas
Eritema	Enrojecimiento que circunda la zona de la inyección, que desaparece a la vitro presión y reaparece con el cese de la misma	>0 a <2,5 cm	≥2,5 y <5 cm	≥5 cm
Aumento de volumen	Aumento en tamaño o volumen en el sitio de la inyección, típicamente causado por infiltración de líquido en el tejido. Puede abarcar el miembro completo en casos severos. Generalmente es suave al tacto, aunque en algunos casos puede ser firme en dependencia del espacio disponible para el líquido. Se diferencia de la induración en que esta última es más firme al tacto y con bordes más delimitados. El edema puede estar acompañado por eritema y sensibilidad (clásicos de una reacción inflamatoria).	>0 a <2,5 cm	≥2,5 y <5 cm	≥5 cm
Induración	Endurecimiento patológico del tejido en el sitio de la inyección, firme a la palpación, de bordes definidos, incluye dermis, epidermis, tejido subcutáneo, adiposo y músculo, puede existir independiente o concomitantemente con otras reacciones locales. Para describirlo es necesario tocarlo y sentirlo, no a la observación, tiene la forma plana a diferencia del nódulo que es redondo	>0 a <2,5 cm	≥2,5 y <5 cm	≥5 cm
Calor local	Calor en el sitio de la vacunación	Calor local que circunda la zona de la inyección, suficientemente ligero como para que el sujeto no necesite medicación	Calor local que se extiende a toda la región deltoidea, que necesita medidas antitérmicas locales	Calor que se extiende a toda la región del brazo, acompañado de otros signos flogísticos y necesita medicación

:

Respecto al registro de los Eventos Adversos Solicitados locales.

Si un sujeto presenta varios signos y síntomas que pueden ser considerados parte de un diagnóstico único (absceso, celulitis), debe evitarse el reporte de los signos y síntomas por separado, y además el diagnóstico de la entidad.

Para la identificación de los eventos adversos locales se propone la utilización del siguiente algoritmo:

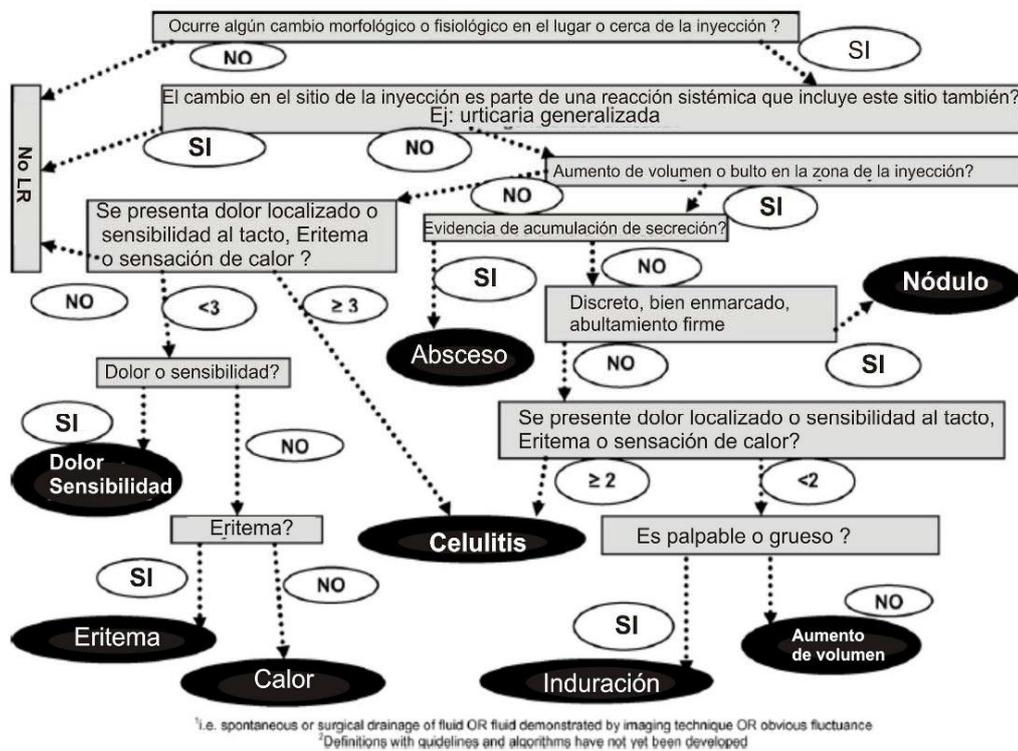


Fig. 2 Algoritmo para la identificación de los Eventos Adversos locales.

Leyenda: LR: Reacción Local

Eventos Adversos sistémicos

Se solicitarán en la tarjeta diaria los siguientes eventos adversos sistémicos durante los primeros 7 días:

Tabla 3 Eventos Adversos Solicitados sistémicos, definición e intensidad

Evento adverso	Definición	Intensidad		
		Leve	Moderada	Severa
Fiebre*	Aumento de origen endógeno de la temperatura corporal hasta una temperatura, observada en al menos una medición, igual o superior a 38°C. Se tomará la temperatura axilar.	≥38,0°C a ≤39,0°C	>39,0°C a 40,0°C	>40°C
Malestar general	Trastorno caracterizado por una sensación de incomodidad o malestar general, una sensación de mal humor.	Inquietud o falta de bienestar, bien tolerado por el sujeto	Inquietud o falta de bienestar que interfiere la realización de actividades cotidianas	Inquietud o falta de bienestar que impide la realización de actividades diarias
Rash	Erupción cutánea caracterizada por la presencia de máculas o pápulas delimitadas o ambas .	Presencia de máculas o pápulas que cubren menos del 10% de la superficie corporal	Presencia de máculas o pápulas que cubren entre el 10 y 30% de la superficie corporal	Presencia de máculas o pápulas que cubren más del 30% de la superficie corporal

* **Nota aclaratoria:** Se anotará la temperatura entre 37 y 37,9°C (Febrícula) en la Historia Clínica, pero al no considerarse eventos adverso, no se registrará en el Cuaderno de Recogida de Datos

Evaluación de los Eventos Adversos no solicitados.

Se recogerán todos los eventos adversos que ocurran después de la vacunación hasta los 28 días posteriores a la misma. Se registrarán en el Diario de Eventos Adversos por el sujeto o familiares y posteriormente serán descritos y evaluados por el médico en la historia clínica y CRD.

La intensidad de cada uno de los eventos adversos no solicitados se evaluará de acuerdo con los criterios siguientes:

Grado 1: Leve: Evento adverso que es fácilmente tolerado por el sujeto, causando el mínimo de molestias y que no interfiere sus actividades cotidianas.

Grado 2: Moderado: Evento adverso que es suficientemente molesto como para interferir las actividades cotidianas normales.

Grado 3: Severo: Evento adverso que impide las actividades cotidianas.

Se utilizarán las definiciones de caso de la Brighton Collaboration, y el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 5.0.

Periodicidad y método de las mediciones de los Eventos Adversos

- Se realizará seguimiento de los eventos adversos posteriores a la vacunación desde el día de la vacunación (Día 0) hasta 28 días después.
- El día de la vacunación (Día 0) los sujetos serán sometidos a una vigilancia médica estricta en el vacunatorio, por parte del equipo de investigadores seleccionados durante 3 horas posterior a la administración de la vacuna.
- Una vez concluida las 3 horas de observación, el Investigador Clínico le entregará al sujeto el Diario de Eventos Adversos (ANEXO IIV) para ser completado durante el tiempo que no esté bajo observación médica. El mismo deberá ser presentado por el sujeto en todas las evaluaciones presenciales previstas en el estudio. La información recogida en el mismo, así como los resultados de todas las observaciones, serán recogidos en las Historias Clínicas. Los datos a completar en el CRD se realizará una vez concluida y cerrada la evaluación del evento adverso.
- El seguimiento médico de los sujetos durante los 7 primeros días después la dosis se observa en la siguiente Figura.

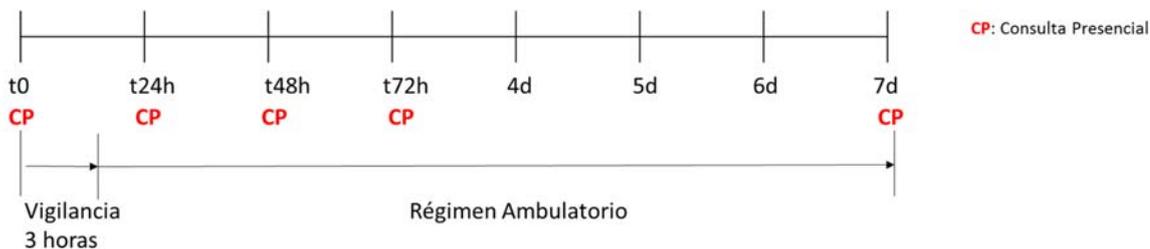


Fig. 3. Seguimiento médico durante los 7 primeros días.

Para el caso de un sujeto que presente un evento adverso que persista en la consulta a las 72 horas, será citado y evaluado en los siguientes días hasta la conclusión del evento.

La vigilancia durante el resto del estudio tendrá en cuenta una consulta presencial el día 14 y 28 bajo régimen ambulatorio.

Conducta a seguir frente a los Eventos Adversos.

El Investigador Principal garantizará todos los recursos necesarios para tratar cualquier evento adverso que pudiera producirse en las 3 primeras horas de vigilancia posterior a la vacunación, incluidos los eventos adversos graves. Se contará con Carro de Paro y Stock de urgencia en el sitio clínico.

Se utilizará el Servicio de Urgencias Médicas (SIUM) u otro transporte disponible dependiendo de la magnitud y el requerimiento de apoyo vital en caso de que se produzca un evento adverso en el sitio clínico donde se administra el Producto en Investigación. De ser necesario se hará el traslado a la unidad de cuidados intensivos o servicio correspondiente del IHI, previamente conveniado entre las partes para la recepción y atención de los sujetos participantes en el estudio. En el hospital, el sujeto será investigado e internado (según sea el caso) con el objetivo de profundizar en la evaluación, el estudio clínico e inmunológico y para completar la investigación causal del evento adverso.

El algoritmo para el tratamiento de los eventos adversos se corresponderá con los protocolos actualizados de tratamiento de urgencias médicas.

Además, se garantizará el funcionamiento adecuado de medios de comunicación telefónica para la consulta y asistencia de los servicios de urgencia si esto fuera necesario.

Los Investigadores clínicos orientarán al sujeto:

- Comunicarse con su médico del equipo de investigación de producirse cualquier evento adverso o ante cualquier preocupación durante el periodo ambulatorio.

- Ante la necesidad de acudir a cualquier centro de atención médica deberá identificarse con la “Tarjeta de Identificación de Sujeto en Ensayo Clínico” (ANEXO V)
- Completar el Diario de Eventos Adversos durante el período ambulatorio y presentarlo en las consultas.

El seguimiento de la seguridad de los sujetos, se garantizará con vigilancia activa y pasiva, según los momentos descritos en la Figura 1.

La información generada en estas consultas será recogida en las Historias Clínicas habilitadas para el estudio y luego se registrarán en el CRD en sus acápite correspondientes.

Evaluación de cualquier Evento Adverso.

Los eventos adversos se registrarán en términos de diagnóstico, cuando esto no sea posible, se expresarán como signos o síntomas.

En cada visita el investigador preguntará por la ocurrencia de eventos adversos en los días previos a la visita, revisará el Diario de Eventos Adversos que debe portar el sujeto y los registrará en la historia clínica.

Para cada evento adverso se recogerán los siguientes datos:

- Diagnóstico médico o signos o síntomas
- Fecha y hora de inicio
- Tratamiento recibido
- Intensidad
- Gravedad
- Desenlace
- Fecha y hora de terminación
- Relación causal con la vacuna

Para el diagnóstico de los EA se utilizarán las definiciones de caso de la Brighton Collaboration, y el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 5.0.

Evaluación de la causalidad de los EA.

La calidad en la evaluación de la causalidad depende de diversos factores que deberán ser asegurados en lo posible por el Promotor, de conjunto con las instituciones de salud participantes:

- Conocimiento del producto en investigación.
- Selección adecuada de los investigadores, capacitación y entrenamiento.

- Disponibilidad de los recursos necesarios para llevar a cabo toda la investigación y seguimiento de los casos.
- Acceso a la información científica y técnica apropiada, así como el personal capacitado y actualizado.

Para la evaluación de la causalidad será necesario recopilar toda la información necesaria (interrogatorio, enfermedades concomitantes, examen físico, resultados de laboratorio clínico, microbiológico, Rx, uso de medicamentos, fecha y hora de inicio, duración, antecedentes personales y familiares, etc.) con el fin de llegar a un diagnóstico de certeza siempre que sea posible.

El análisis de causalidad de los EA se realizará cuando se dispongan de todos los elementos para su evaluación y debe ser analizada por una comisión integrada por el Investigador Principal, el médico que ha seguido el caso, epidemiólogo, co-investigadores y el Promotor, según se requiera, utilizando el algoritmo de la OMS 2013 (ANEXO VI)

Una vez que se tengan las categorías, se reportará la relación de causalidad en los siguientes términos:

- A: Asociación causal consistente con la vacunación.
- B. Indeterminado
- C. Asociación causal inconsistente con la vacunación
- D. No Clasificable:

Requerimientos para la notificación y reporte de Eventos Adversos Graves e Inesperados.

El Investigador Responsable/Principal será el responsable de notificar de forma inmediata todos los EAG antes de las primeras 24 horas de ocurrido. La notificación se realizará al Promotor, al CEI y al CIMD. Estos EAG serán recogidos en la Historia Clínica del sujeto y en el modelo correspondiente del CRD.

El promotor notificará al CECMED todos los EAG, tengan relación causal o no con el Producto de Investigación. Esta notificación se realizará por cualquier vía posible (teléfono, e-mail, fax, personal u otras), en las primeras 72 horas de conocida la ocurrencia del evento adverso.

En caso de presentarse un Evento Adverso Grave Inesperado (EAGI) con relación causal con el producto, el Investigador Principal realizará el reporte al Promotor y este reportará al CECMED en el menor tiempo posible y nunca después de 7 días calendarios en caso de ser fatal o comprometer la vida del sujeto. De no ser así, el tiempo de reporte será de 15 días.

La confección del Reporte de EAGI será responsabilidad del Investigador Principal. Para el completamiento del reporte se utilizará el documento que se anexa en la regulación 45/2007 del CECMED.

Para la discusión de los EAGI se convocará a un comité integrado por el Investigador Principal, el médico que ha seguido el caso, epidemiólogo, co-investigadores, el Promotor, miembros del CIMD, así como otros especialistas, según sea necesario.

Una vez se arribe a conclusiones se completará el reporte y se enviará al Promotor para su posterior presentación al CECMED.

Información sobre la apertura prematura de códigos.

El código asignado a los voluntarios tiene el objetivo de mantener confidencial su identidad, incluyendo el procesamiento de las muestras. Sin embargo, el estudio es abierto, con un solo grupo de tratamiento; por todo ello, no procede un procedimiento para la apertura prematura de códigos.

X. EVALUACION DE LA RESPUESTA

Variables de respuesta:

A. Evaluación de la reactogenicidad

- **Variables independientes:** Edad, Color de la piel, Sexo, Tratamiento asignado.
- **Variables dependientes:** Cada uno de los eventos adversos que puedan presentarse en el estudio. Se definirá para cada evento presentado: tiempo de aparición, duración, intensidad, gravedad y desenlace (Tabla 4).

Tabla 4. Descripción de las variables relacionadas con la seguridad

Variable	Tipo	Criterios	Evaluación
Descripción del EA solicitado	Nominal	Cualquier signo o síntoma que aparezca después de la vacunación y hasta 7 días que esté declarado como EA solicitados	Número, Porcentaje
Descripción del EA no solicitado	Nominal	Cualquier signo o síntoma que aparezca después de la vacunación y antes de 28 días, que no esté dentro de los EA solicitados.	Número, Porcentaje
Duración del EA	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • ≤24 horas • >24 - ≤48 horas • >48 - ≤72 horas • Más de 72 horas 	Número, Porcentaje
Aparición del EA	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • ≤60 minutos • >60 minutos ≤24 horas • >24 - ≤48 horas • >48 - ≤72 horas • Más de 72 horas 	Número, Porcentaje
Intensidad del EA	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Grado 1 o Leve • Grado 2 o Moderada • Grado 3 o Severa 	Número, Porcentaje
Gravedad del EA	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Grave • No grave 	Número, Porcentaje
Resultado del EA	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Recuperado • Recuperado con secuelas • Persiste • Muerte • Desconocido 	Número, Porcentaje
Relación de causalidad	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Asociación causal consistente con la vacunación • Indeterminado • Asociación causal inconsistente con la vacunación • No clasificable 	Número, Porcentaje

B. Evaluación de la inmunogenicidad

- **Variables independientes**

Edad, Raza, Sexo, Grupo

- **Variables dependientes**

No existe un subrogado de protección para la evaluación de los candidatos vacunales contra COVID-19. Por tanto, las variables inmunológicas se están definiendo sobre la experiencia de los otros candidatos vacunales que están en la clínica. Si surgiera información de estudios externos (evento intercurrente), donde se establezca algún criterio sobre el umbral de anticuerpos neutralizantes, se valoraría la adición de otros criterios de evaluación.

Tabla 5. Descripción de las variables relacionadas con la inmunogenicidad

Variable	Tipo	Criterios	Evaluación
Niveles de anticuerpos IgG específicos anti-RBD.	Cuantitativa Continua	Niveles de anticuerpos IgG.	Media Geométrica de los niveles de anticuerpos anti-RBD e IC95%. Correlación entre los niveles de anticuerpos IgG anti-RBD respecto al % de inhibición RBD:ACE2 y al título de anticuerpos neutralizantes.
		Proporción de sujetos con niveles de anticuerpos detectados en un ELISA cuantitativo, equivalente a una inhibición del 70% de la unión RBD con ACE2. Se calculará la seroconversión, definida como el incremento en cuatro veces de los valores de anticuerpos IgG anti-RBD respecto a los niveles basales.	Número, Porcentaje, IC95%.
Títulos de anticuerpos neutralizantes	Cuantitativa Continua	Títulos de anticuerpos neutralizantes, determinado por ensayo de neutralización.	Media Geométrica del título de anticuerpos neutralizantes e IC95%. Correlación respecto a los niveles de anticuerpos IgG anti-RBD y al % de inhibición RBD:ACE2
% de Inhibición de ACE2	Cuantitativa Continua	% de inhibición de la interacción RBD:ACE2 en un rango de dilución a partir de 1/100.	Mediana (IC 95%) Correlación respecto a: -Niveles de anticuerpos IgG anti-RBD. -Títulos de anticuerpos neutralizantes

Exámenes y evaluaciones.

1. Etapa previa: Reclutamiento, evaluación clínica y por laboratorio e inclusión de sujetos.

- Reclutamiento:

En el marco del Proceso de Reclutamiento, los voluntarios recibirán información oral y escrita sobre el objetivo y diseño del estudio, el producto en investigación, los beneficios y riesgos de su participación en el estudio. Los voluntarios recibirán las Hojas de Información y Formulario de Consentimiento Informado, y contarán con tiempo para un mejor análisis de la información recibida. Los sujetos que consientan en participar en el estudio procederán a la firma de dos copias del Formulario de Consentimiento Informado, una quedará en su poder y la otra en la Carpeta del Investigador Principal.

Los encuentros con los voluntarios se programarán y realizarán velando por el cumplimiento de las medidas establecidas por el Ministerio de Salud Pública en relación con la epidemia por SARS-CoV-2.

- Evaluación:

Una vez firmado el consentimiento, se procederá a realizar las mensuraciones, test de embarazo (cuando corresponda), evaluación clínica, exámenes de laboratorio clínico, microbiológico e inmunológico, para definir la posible inclusión de los sujetos.

- Inclusión y vacunación:

La inclusión del sujeto y la aplicación del candidato vacunal, ocurren el mismo día en el orden de: inclusión y vacunación.

Para determinar la inclusión, el sujeto será interrogado, evaluado mediante examen físico y toma de los parámetros vitales. Se verificarán los criterios de selección y si cumple con todos los requerimientos, se decide la inclusión o no del sujeto.

Una vez incluido el sujeto, se indica la aplicación del candidato vacunal.

2. Evaluación durante el tratamiento (hasta 28 días después de la aplicación del candidato vacunal).

Toda la información relacionada con la evaluación inicial y seguimiento de los sujetos será recogida en la Historia Clínica y el CRD.

Las consultas programadas se realizarán por los médicos designados y debidamente entrenados. En caso de no asistir a la consulta planificada se contactará por vía telefónica u otra. A través del interrogatorio, examen físico y revisión del Diario de Eventos Adversos, se recogerán

en cada consulta los datos relativos a la aparición y seguimiento de los eventos adversos. También se registrará la utilización de tratamiento concomitante y la verificación de los criterios de inclusión/exclusión o interrupción del ensayo.

Tabla 6. Distribución de las determinaciones de laboratorio según tiempos de evaluación

Determinaciones	Tiempos de Evaluación			
	Reclutamiento	T7	T14	T28
PCR SARS-CoV-2	X	-	-	-
Hemograma con diferencial	X	-	-	X
Glucosa	X	-	-	X
Creatinina	X	-	-	X
ALAT	X	-	-	X
ASAT	X	-	-	X
Grupo sanguíneo y factor	X	-	-	-
Anticuerpos anti-HIV 1+2	X	-	-	-
HBsAg	X	-	-	-
Anticuerpos contra Hepatitis C	X	-	-	-
VDRL	X	-	-	-
Prueba de embarazo	X	-	-	-
Niveles de Anticuerpos anti-RBD	X	X	X	X
Título de Anticuerpos neutralizantes	X	-	X	-
% de Inhibición de ACE2	X	X	X	X

Criterios para evaluar la inmunogenicidad.

La variable principal de inmunogenicidad en este ensayo, es la inducción de anticuerpos específicos contra el RBD.

No existe un subrogado de protección para la evaluación de los candidatos vacunales contra COVID-19. Por tanto, las variables inmunológicas se están definiendo sobre la experiencia de otros estudios clínicos. Si surgiera información de estudios externos (evento intercurrente), donde se establezca algún criterio sobre el umbral de anticuerpos neutralizantes, se cambiaría la variable principal de inmunogenicidad.

Descripción de las técnicas para evaluar la inmunogenicidad del candidato vacunal (ANEXO VII):

- ELISA indirecto cuantitativo para determinar los niveles de anticuerpos IgG específicos anti-RBD.
- ELISA de inhibición de la interacción RBD:ACE2.
- Ensayo de neutralización viral.

Toma, manejo y conservación de muestras:

- Las extracciones de sangre serán realizadas por técnicos de laboratorio capacitados.
- El traslado y conservación de muestras de laboratorio será registrada en el Registro correspondiente.
- Para el enmascaramiento de las muestras se utilizará el procedimiento “Enmascaramiento de muestras biológicas para determinaciones inmunológicas” del Instituto Finlay de Vacunas.
- El enmascaramiento de las muestras para la evaluación por el laboratorio se realizará garantizando el procesamiento en pares en una misma placa.

XI. RECOLECCIÓN Y MANEJO DE DATOS

Toda la información generada en el estudio será recogida en modelos y registros diseñados para los fines del estudio.

Manejo de datos y procedimientos para conservar la información.

Cada CRD contará con un duplicado. Una de las copias será archivada por el Investigador Responsable en la Carpeta del Investigador habilitada en el sitio clínico y la otra será recogida durante las visitas de Control de Calidad para su posterior introducción en el Sistema para el Manejo de Datos de Ensayos Clínicos. Se utilizará el Sistema Gestor para estudios clínicos “OpenClinica” en su versión Community.

Las actividades para el manejo de datos se establecen en procedimientos de trabajo.

XII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**Número de individuos planeados. Justificación del tamaño de muestra.**

Para satisfacer la hipótesis de seguridad del estudio de estimar una toxicidad grave consistente con la vacunación inferior al 5%, se calcula el número de sujetos por el método de estimación de un intervalo de confianza (IC) al 95% para una proporción, tomando en consideración que se evaluarán tres estratos de individuos, ante lo que se prefija una precisión de 0,19 (ancho del intervalo de confianza):

Confidence Intervals for One Proportion

Numeric Results for Two-Sided Confidence Intervals for One Proportion

Confidence Interval Formula: Exact (Clopper-Pearson)

Confidence Level	Sample Size (N)	Target Width	Actual Width	Proportion (P)	Lower Limit	Upper Limit	Width if P = 0.5
0,950	30	0,194	0,193	0,05	0,004	0,197	0,374

Se propone la inclusión de 30 sujetos (independientemente del estrato definido según antecedente clínico), con lo cual se puede estimar la proporción admitida con un intervalo de confianza de amplitud de 0,19. No se prevé la adición de pérdidas considerando que la población de seguridad para dar respuesta al objetivo principal del estudio quedará constituida por todos los sujetos que se administren la dosis planificada.

Se realizarán análisis probabilísticos para evaluación del criterio de parada por toxicidad inadmisibles, si la probabilidad de que la proporción de individuos con eventos adversos graves con relación de causalidad sea superior al 5% ($\geq 0,05$).

Si se satisface el criterio de parada no se incluirán nuevos sujetos.

Plan de Análisis estadístico.

Se distinguirán tres poblaciones:

- “Por protocolo” (PP): definido como los individuos que hayan sido incluidos, que cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, que hayan recibido la dosis planificada, en los que se disponga de la valoración de las variables y que no hayan sufrido ninguna desviación mayor al protocolo.

Se considerarán como desviaciones mayores las siguientes:

1. Sujetos que no cumplan con los criterios de selección (inclusión/exclusión) establecidos en el protocolo.
2. Sujetos que presenten algún criterio para detener la participación del voluntario en el estudio.
3. Sujetos que interrumpan el estudio en ausencia de alguna causa definida en el protocolo.
4. Uso de terapia concomitante prohibitiva.
5. Fallos en la obtención del consentimiento informado, por ejemplo, no documentación, consentimiento obtenido después del inicio de los procedimientos del estudio.

- “Intención de tratar” (ITT): Se considerarán todos los individuos que hayan sido incluidos y que hayan sido vacunados, con independencia de:
 - la adherencia o no a los criterios de entrada,
 - el abandono del estudio,
 - las desviaciones del protocolo.
- En esta población se estudiarán las variables de seguridad y dentro de las variables de efecto se considerarán las evaluaciones inmunológicas: anticuerpos específicos, % de inhibición RBD:ACE2 y anticuerpos neutralizantes. De forma descriptiva los resultados sobre activación de linfocitos T.
- “Población de Seguridad”: incluirá a todos los individuos vacunados.

A) Análisis exploratorio.

Se verificará el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

Todas las variables involucradas (de control, principales y secundarias) se estimarán en cada estrato:

- en caso de las variables cuantitativas, las medidas de tendencia central y dispersión: número de observaciones disponibles, media, mediana, desviación estándar, mínimo, máximo, rango intercuartílico, percentiles 25 y 75.
- en el caso de las variables cualitativas, las distribuciones de frecuencias.

Se analizarán las interrupciones con distribuciones de frecuencia y se harán listados por causas.

B) Análisis confirmatorio.

Eventos Adversos: Perfil de seguridad y reactogenicidad (eventos adversos).

Eventos adversos:

- ✓ Se estimará la frecuencia de individuos con eventos adversos graves relacionados con la administración de la vacuna y se calculará el IC 95% correspondiente. En caso de que la frecuencia sea muy baja o muy alta, se estimará el IC usando el enfoque bayesiano.
- ✓ Se estimará la frecuencia de individuos con cada evento adverso.
- ✓ Se mostrarán las distribuciones de frecuencias de cada tipo de evento reportado (en caso necesario se recodificarán entidades comunes). Similar análisis se hará con la intensidad, la duración, gravedad, resultado y relación de causalidad.
- ✓ Se evaluará de manera iterativa el criterio de parada por toxicidad inadmisibles (superior al 5% con elevada probabilidad), bajo el siguiente procedimiento:

a) Asumir función de densidad a priori no informativas B (1,1):

$$beta(u; a, b) = \frac{u^{a-1} (1-u)^{b-1}}{B(a, b)}, \quad 0 < u < 1, \quad B(a, b) : \text{función beta}$$

b) Estimar la probabilidad de toxicidad y efecto temprano según el Teorema de Bayes:

$$P[\text{toxicidad}] = Beta(a + EAg_{jm}; b + m - EAg_{jm}),$$

dónde:

EAg_{jm}: # de pacientes con evento adverso grave y relación de causalidad consistente con la vacunación

c) Calcular la probabilidad de toxicidad inadmisibles:

$$P[\text{Tox}_{\text{inadmisibles}}] = P[\text{toxicidad}_j > 0.05 / X_{j,m}] = 1 - \int_0^{0.05} beta(u; a + EAg_{j,m}, b + m - EAg_{j,m}) du$$

d) Evaluar el criterio de decisión

- Si $P[\text{Tox}_{\text{inadmisibles}}] > 0,90$ se detiene la inclusión.

Exámenes de laboratorio:

- Se realizarán análisis pareados inicio-final en cada grupo (prueba t de Student para muestras dependientes o prueba de Wilcoxon), dependiendo del supuesto de aproximación de los datos por una distribución normal.
- Se presentarán gráficos que muestren la evolución de los valores de tendencia central y dispersión.

Evaluación inmunológica.

En cada estrato de pacientes:

Seroconversión: Según nivel de anticuerpos IgG anti-RBD a los 7, 14 y 28 días de la dosis empleada, Proporción de sujetos con niveles de anticuerpos IgG equivalentes a una inhibición mayor al 70% de la unión RBD con ACE2:

- Estimar el Intervalo de confianza para la proporción de sujetos con respuesta inmunológica (seroconversión mayor o igual a cuatro veces la determinación inicial para el título de anticuerpos, así como niveles de anticuerpos equivalente a una inhibición mayor al 70% de la unión RBD con ACE2).
- Calcular la probabilidad de que la seroconversión sea inferior del 30%

- a) Asumir función de densidad a priori no informativas B (1,1):

$$beta(u; a, b) = \frac{u^{a-1}(1-u)^{b-1}}{B(a, b)}, \quad 0 < u < 1, \quad B(a, b): \text{función beta}$$

- b) Estimar la probabilidad de Respuesta Inmunológica (RI: RIS, RII) según el Teorema de Bayes para ambas variables:

$$P(RIS) = Beta(a + RIS_{j,m}; b + m - RIS_{j,m}),$$

$$P(RII) = Beta(a + RII_{j,m}; b + m - RII_{j,m})$$

dónde:

RIS_{j,m}: # de pacientes con seroconversión mayor o igual a 4 veces la determinación inicial para el título de anticuerpos.

RII_{j,m}: # de pacientes con niveles de anticuerpos IgG, equivalentes a una inhibición mayor al 70% de la unión RBD con ACE2.

- c) Calcular la probabilidad de RI pobre (inferior al 30%: límite inferior del intervalo de confianza aceptado por la FDA como evidencia de efecto inmunológico):

$$P[RI_j < 0.30 / X_{j,m}] = \int_0^{0.30} beta(u; a + RI_{j,m}, b + m - RI_{j,m}) du$$

- d) Calcular la probabilidad de RI satisfactoria (superior al 50%: tamaño de efecto aceptado por la FDA como evidencia de efecto inmunológico); **Error! Marcador no definido.:**

$$P[RI_j > 0.50 / X_{j,m}] = 1 - \int_0^{0.50} beta(u; a + RI_{j,m}, b + m - RI_{j,m}) du$$

- e) Si a los 7 o 14 días la probabilidad de RI satisfactoria es elevada (>0,90), se emitirá notificación a la autoridad regulatoria para sustentar continuidad del candidato vacunal a otras etapas de desarrollo.

Niveles de anticuerpos IgG. Título de anticuerpos neutralizantes:

- Evaluar los parámetros de la cinética de anticuerpos, a través de la estimación la media geométrica de los niveles de anticuerpos IgG en cada tiempo previsto, con el intervalo de confianza al 95% asociado.
- Estimar la correlación entre los títulos de anticuerpos neutralizantes y los niveles de anticuerpos IgG utilizando el coeficiente de correlación de Pearson o el coeficiente de correlación de Spearman (en caso de no aproximación de los datos a una distribución normal).

- Con la razón entre los anticuerpos finales e iniciales, estimar el intervalo de confianza al 95% para la razón estimada.

% de Inhibición de la interacción ACE2:RBD en un rango de dilución a partir de 1/100:

- Estimar las medidas de tendencia central, con su intervalo de confianza al 95%.
- Estimar la correlación entre el % de inhibición y los títulos de anticuerpos neutralizantes y anticuerpos IgG, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson o el coeficiente de correlación de Spearman (en caso de no aproximación de los datos a una distribución normal).
- Evaluar la capacidad de discriminación del % de inhibición respecto a la respuesta inmunológica (en términos de seroconversión y neutralización), a través de una curva ROC (por sus siglas en inglés: Receiver operating characteristic). En caso de capacidad significativa de discriminación, identificar el punto de corte que mejor discrimina a los sujetos (de mayor sensibilidad y especificidad).
- Clasificar los sujetos según el punto de corte seleccionado y evaluar la razón de dependencia respecto a la respuesta inmunológica, así como las medidas de diagnóstico correspondientes (sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos).

Procedimientos para diagnosticar y explicar datos perdidos (missing) o extremos (outliers)

Para el diagnóstico de datos aberrantes o extremos se usarán técnicas descriptivas (rango intercuartil) y gráficas (boxplot y residual plots) en las variables principales de respuesta (Inmunogenicidad). Los casos que visualmente se encuentren fuera de rango serán analizados con el Investigador Principal y posteriormente evaluados por posible influencia en los resultados y conclusiones, comparando los resultados de los análisis con y sin el valor detectado. En caso de que se detecten discrepancias en los resultados de los dos análisis se reportará y discutirá en el informe estadístico e informe final.

Los datos faltantes se manejarán de la siguiente forma:

1. Se comparará la proporción de voluntarios que abandonan el estudio.
2. Siempre que los datos lo permitan se confeccionarán gráficos de tipo Kaplan Meier para evaluar el patrón de abandonos.
3. Se describirán las razones de abandono.

Los valores faltantes en las variables principales de seguridad o inmunogenicidad serán considerados "*missing at random (MAR)*" y por tanto serán ignorados en el análisis primario.

Sin embargo, si se reporta más del 5% de todas las respuestas primarias para todas las variables incluidas en el análisis principal como dato faltante, un análisis de sensibilidad se llevará a cabo en adición al análisis primario MAR. Este análisis de sensibilidad incluirá una evaluación de los resultados de los modelos bajo las siguientes suposiciones:

1. Arrastrando la última observación (siempre que sea posible).
2. Imputación por el peor caso.
3. En caso de que la fecha de comienzo o fin de algún evento adverso esté incompleta, esta será imputada por el peor caso posible

Análisis Beneficio-Riesgo.

Como medida de Balance Beneficio-Riesgo se estimará en cada estrato, el Factor de Bayes (FB) definido como:

$$\text{Factor de Bayes} = FB = \frac{\pi(\text{beneficio} | x) / p(\text{beneficio})}{\pi(\text{riesgo} | x) / p(\text{riesgo})}$$

Se considerarán tres escenarios de Beneficio y dos escenarios de Riesgo:

Beneficio₁ = Proporción de individuos con seroconversión mayor o igual a cuatro veces la determinación inicial para el nivel de anticuerpos IgG anti-RBD.

Beneficio₂ = Proporción de individuos con anticuerpos neutralizantes por encima del umbral seleccionado (razón final/inicio o según estado del arte proveniente de la literatura).

Beneficio₃ = Proporción de individuos con niveles de anticuerpos IgG, equivalentes a una inhibición del 70% de la unión RBD con ACE2.

Riesgo₁ = Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento.

Riesgo₂ = Eventos adversos severos relacionados con el tratamiento.

Las decisiones se pueden ubicar según el siguiente criterio:

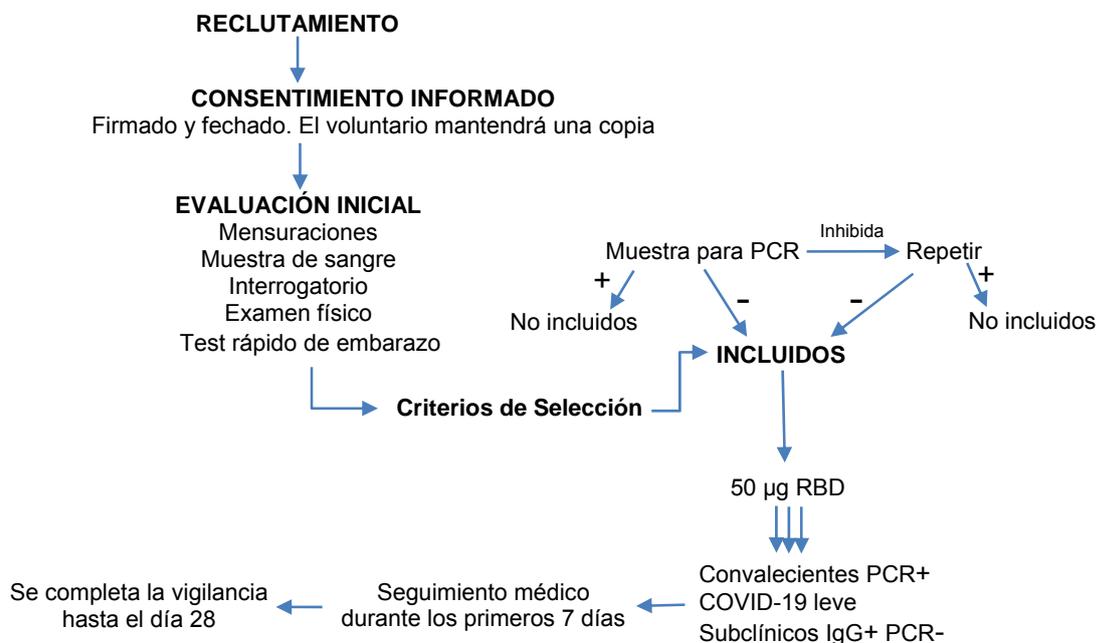
- | | |
|------------------------------------|--|
| Si $FB \geq 1$: | Evidencias a favor del beneficio. |
| Si $1 > FB \geq 10^{-1/2}$: | Evidencia mínima contra el beneficio. |
| Si $10^{-1/2} > FB \geq 10^{-1}$: | Evidencia substancial contra el beneficio. |
| Si $10^{-1} > FB \geq 10^{-2}$: | Fuerte evidencia contra el beneficio. |
| Si $10^{-2} > FB$: | Decisiva evidencia contra el beneficio. |

La información del beneficio-riesgo en cada estrato será utilizado en las proyecciones de etapas posteriores de desarrollo en este tipo de sujetos.

Se emplearán para el análisis estadístico los sistemas: SPSS versión 25.0, STATISTICA versión 12.0, R versión 3.2.4 EPIDAT versión 3.1 y WinBugs versión 1.4

XIII: CONSIDERACIONES PRÁCTICAS.

En el siguiente diagrama mostramos la secuencia de actividades a realizar durante el estudio.



Distribución de actividades en el estudio SOBERANA 01B

Actividades	D -7 E. I	D 0	3 h	D 1	D 2	D 3	D 7	D14	D 28
Consulta presencial	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Consentimiento Informado	X								
Mensuración	X								
Interrogatorio	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen físico	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Toma de muestra de sangre	X						X	X	X
Laboratorio clínico	X								X
Laboratorio Inmunológico	X						X	X	X
Laboratorio Microbiológico	X								
Toma de muestra PCR	X								
Test rápido embarazo	X								
Criterios de selección	X	X							
Vacunación		X							
Eventos adversos solicitados		X	X	X	X	X	X	X	X
Eventos adversos no solicitados		X	X	X	X	X	X	X	X
Análisis de relación de causalidad		X	X	X	X	X	X	X	X
Completar CRD		X	X	X	X	X	X	X	X
Completar HC	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Indicaciones médicas para el tiempo de vigilancia ambulatoria

- ✓ Cumplir con las medidas orientadas por el Ministerio de Salud Pública:
 - Lávese las manos frecuentemente.
 - Uso obligatorio del nasobuco.
 - Evite tocarse la nariz, los ojos y la boca.
 - Evite acudir a lugares donde exista aglomeración de personas.
 - Mantenga el distanciamiento físico.
- ✓ Evite realizar viajes a otras provincias. En caso de necesidad extrema debe comunicarse con el Investigador Principal a través de los teléfonos: 7830-5553; 7846-1146.
- ✓ Anote en el Diario de Eventos Adversos cualquier acontecimiento relacionado con su salud y tratamiento recibido.
- ✓ Evite el embarazo durante el estudio.
- ✓ En caso de visitar alguna institución de salud por presentar acontecimientos adversos, presente la Tarjeta de Identificación y comuníquese con el Investigador Principal a través de los teléfonos: 7830-5553; 7846-1146.

Especificaciones en los casos de desviaciones menores previstas en el protocolo

En caso de producirse alguna desviación, deberá ser analizada previamente por el Promotor, el Investigador Principal y los Investigadores Responsables. El equipo del estudio determinará la conducta a seguir en cada caso particular.

A continuación, se relacionan las desviaciones previstas y la conducta a seguir:

Desviación	Conducta
No cumplimiento de las consultas presenciales de seguimiento de seguridad postvacunales, sin que la causa constituya criterio de interrupción.	Se localizará al sujeto por cualquier vía para recuperar la información. Se aceptará un margen de hasta 72 horas para recuperar la consulta.
No acudir el día de las tomas de muestras, sin que la causa constituya criterio de interrupción.	Día 7 y 14: Se aceptará un margen de hasta 7 días. Día 28: Se aceptará un margen de hasta 14 días.
Administración de inmunomoduladores, transfusión de sangre o derivados, durante los 28 días posteriores a la vacunación.	Se tendrá en cuenta la información para el análisis de los datos

Deberes y responsabilidades

A. Promotor:

➤ Control y Garantía de calidad:

- ✓ Establecer convenios de colaboración por escrito y antes del inicio del ensayo entre el Promotor y la Institución/Investigador y otras partes implicadas en el ensayo clínico
- ✓ Establecer un acuerdo entre las partes implicadas que aseguren el acceso a todos los locales, documentos/datos originales e informes relacionados con el ensayo de sus monitores y auditores, así como de las agencias reguladores para realizar inspecciones.
- ✓ Establecer y mantener sistemas de aseguramiento y control de calidad, con Procedimientos Normalizados de Operación (PNOs) escritos a fin de asegurar que el ensayo y los datos sean generados, documentados (registrados) y comunicados de acuerdo con el protocolo, las BPC y los requisitos reguladores vigentes.
- ✓ Cumplir las normas establecidas en el Programa de Aseguramiento de la Calidad del Ensayo Clínico, para lo cual se realizarán visitas de evaluación de Monitoreo y auditorías.
- ✓ Designación de los Monitores que controlarán la marcha del estudio y contribuirán a garantizar la calidad del estudio.
- ✓ Debe guardar todos los documentos esenciales específicos de acuerdo con los requerimientos reguladores vigentes.
- ✓ Conservar la información primaria, incluyendo los informes que se generen en el estudio, durante al menos 15 años, luego de concluido y realizada la publicación correspondiente.

➤ Diseño del Ensayo:

- ✓ Confección del protocolo del ensayo y solicitud de las aprobaciones del CEI y el CECMED.
- ✓ Suministro del CRD y las instrucciones para su llenado.

➤ Selección del Investigador y acuerdos:

- ✓ El Promotor es responsable de la selección del Investigador/Institución. Cada investigador debe estar calificado por formación y experiencia, así como tener resultados adecuados para conducir apropiadamente el ensayo para el cual es seleccionado. La selección de los investigadores coordinadores así como su organización son responsabilidad del promotor.

- ✓ Antes de llegar a un acuerdo con el Investigador/Institución para realizar el ensayo, el Promotor debe facilitarle el protocolo y un Manual del Investigador actualizado y debe darles tiempo suficiente para que revise el protocolo y la información suministrada.
- ✓ Establecer con los Investigadores Principales la distribución de responsabilidades.
- **Confirmación de Revisión por el CEI:**
 - El Promotor debe obtener del Investigador/Institución:
 - ✓ El nombre y dirección de cada uno de los integrantes del CEI.
 - ✓ Una declaración del CEI que confirme que está organizado y opera de acuerdo con la BPC y las leyes y normas reguladoras vigentes.
 - ✓ Opinión favorable/aprobación del CEI documentada y, si lo requiere el Promotor, una copia actualizada del protocolo, formulario de consentimiento informado, cualquier otra información escrita que se le facilite a los sujetos, procedimientos de reclutamiento de sujetos y documentos relacionados con la atención a los sujetos y cualquier otro documento que pueda haber solicitado el CEI.
 - ✓ Si el CEI condiciona su opinión favorable/aprobación a la realización de cambios en cualquier aspecto del ensayo, tales como modificación del protocolo, formulario de consentimiento informado o cualquier otra información escrita que se le facilite a los sujetos y/u otros procedimientos, el Promotor debe obtener del Investigador/Institución una copia de las modificaciones hechas y la fecha en que el CEI dio su opinión favorable/aprobación.
 - ✓ El Promotor debe obtener del Investigador /Institución la documentación y las fechas de las nuevas aprobaciones/ nuevas evaluaciones con opinión favorable del CEI y de cualquier suspensión o retirada de opinión favorable / aprobación
- **Manejo del Producto en Investigación:**
 - ✓ Es responsable del suministro al Investigador/Institución del Producto en Investigación. No debe entregarlo al Investigador/Institución hasta que obtenga las aprobaciones requeridas (opinión favorable/aprobación del CEI y aprobación de la autoridad reguladora).
 - ✓ Debe asegurarse de que los procedimientos escritos incluyen las instrucciones que el Investigador/Institución debe seguir para el manejo y almacenamiento del producto en investigación y de la documentación relacionada.
 - ✓ Los procedimientos deben dar las normas para que la recepción sea adecuada y segura, y para el manejo, almacenamiento, dispensación, recuperación del producto no utilizado por los sujetos y devolución al promotor del producto en investigación no utilizado (o

disposición alternativa si el Promotor lo autoriza y está de acuerdo con los requisitos reguladores vigentes).

- ✓ Debe asegurarse de que el Investigador recibe a tiempo el Producto en Investigación.
 - ✓ Mantener registros de los documentos de envío, recepción, disposición, devolución y destrucción de los Productos en Investigación.
 - ✓ Mantener un sistema para recuperar Productos en Investigación y documentar estas recuperaciones (ej. retirada de productos deficientes, reclamación del producto después de la finalización del ensayo, reclamaciones de productos caducados).
 - ✓ Tomará medidas para asegurar que el Producto en Investigación sea estable durante el período de uso.
 - ✓ Debe mantener cantidades suficientes del Producto en Investigación utilizado en el ensayo para reconfirmar especificaciones, si ello es necesario, y mantener registros de las muestras de los lotes, los análisis y las características. En la medida en que la estabilidad lo permita, las muestras deben guardarse bien, hasta que se complete el análisis de los datos del ensayo o bien como indiquen los requisitos reguladores vigentes.
- **Información de Seguridad:**
- ✓ El Promotor es responsable de la evaluación de la seguridad del Producto en Investigación.
 - ✓ Debe notificar rápidamente al Investigador/Institución implicados y a las autoridades reguladoras, los hallazgos que pudieran afectar negativamente a la seguridad de los sujetos, o a la realización del ensayo, o bien pudieran alterar la opinión favorable/aprobación del CEI para continuar el ensayo.
 - ✓ Evaluación, de conjunto con los investigadores, de cualquier EAG que se presente con la finalidad de tomar las medidas necesarias en cada caso, e información al CECMED.
- **Organización y aspectos financieros del ensayo:**
- ✓ Organizar el inicio de la ejecución y asegurar los recursos económicos y/o materiales necesarios para el desarrollo de la investigación.
 - ✓ Los aspectos financieros del ensayo deben ser documentados en un contrato entre el Promotor y el Investigador/Institución.
- **Manejo de las muestras de laboratorio:**
- ✓ Custodiar, conservar y manipular las muestras para las pruebas inmunológicas y microbiológicas.

- ✓ Garantizar la calidad de los resultados inmunológicos.
- ✓ Conservación de los registros primarios.
- **Capacitación de los Recursos Humanos:**
 - El Promotor garantizará la capacitación del equipo de investigación de los sitios del ensayo en:
 - Ética de la investigación y Buenas Prácticas Clínicas.
 - Funciones y Responsabilidades de todo el personal participante, incluyendo investigadores, responsables de componentes y el CIMD.
 - Manejo del producto de investigación y de control al equipo de aseguramiento logístico y enfermeras vacunadoras.
 - Entrenamiento al personal encargado en la toma, manejo y transporte de muestras.
 - Manejo, Notificación y Reporte de Eventos Adversos a los investigadores clínicos, incluyendo los EAG

El Promotor, a través de la Dirección de Capital Humano del Instituto Finlay de Vacunas, garantizará la acreditación de los cursos de capacitación planificados y la expedición de un certificado que avale la participación de todos los participantes en dichas capacitaciones.

B. Responsabilidades del CENCEC:

- ✓ Designar gerente(s) de proyecto y asistentes de investigación clínica, quienes serán responsables de la monitorización del ensayo en su totalidad.
- ✓ Aseguramiento y control de la calidad.
- ✓ Promover el ensayo clínico entre los investigadores calificados y las instituciones de interés.
- ✓ Evaluar la idoneidad de los sitios y equipos de investigación propuestos por el Promotor.
- ✓ Asegurar la adherencia al protocolo, a las guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y de Buena Práctica Clínica (BPC) y a los requerimientos regulatorios por parte del personal involucrado en el ensayo.
- ✓ Preparar y garantizar la documentación oficial que se necesite para el inicio de la ejecución del estudio.
- ✓ Organizar, conjuntamente con el Promotor el inicio de la ejecución y el aseguramiento del material para el ensayo.
- ✓ Obtener la aprobación del CEIC Institucional a través del Investigador Principal/Investigador Responsable.

- ✓ Realizar todos los trámites regulatorios necesarios durante la ejecución del ensayo.
 - ✓ Monitoreo de los datos y actividades del ensayo.
 - ✓ Monitoreo de los eventos adversos que se presenten durante la marcha del ensayo.
 - ✓ Considerar rápidamente, con los investigadores y el centro patrocinador, cualquier situación importante referente a la investigación para la toma oportuna de decisiones.
 - ✓ Promover y participar en reuniones destinadas a solucionar eventualidades importantes, en tiempo; con el objetivo de evitar retrasos o dificultades mayores en el estudio que luego puedan influir negativamente en los resultados.
 - ✓ Elaborar, a solicitud del Promotor, modificaciones al protocolo en caso que se presenten.
 - ✓ Solicitar al Investigador Principal/Investigador Responsable la presentación/aprobación de las modificaciones por el CEI.
 - ✓ Mantener actualizada la información de la conducción del estudio.
 - ✓ Mantener la confidencialidad de los sujetos incluidos en el ensayo.
 - ✓ Realizar su actividad en función de lo establecido y acordado en el contrato de trabajo con el Promotor.
 - ✓ Revisar al finalizar el estudio la totalidad de los registros y realizar la conciliación de los medicamentos y otros insumos con respecto al inventario inicial.
 - ✓ Proporcionar la información sobre la destrucción o retorno de los recursos no utilizados al Promotor.
- **Plan e informes de Monitorización:**
- ✓ El monitor deberá desarrollar un plan de monitorización basado en los objetivos principales de cada visita, el cual presentará al Promotor para su revisión, aprobación y chequeo.
 - ✓ El monitor debe presentar un informe escrito al Promotor después de cada visita al lugar del ensayo o después de cada comunicación relacionada con el ensayo.
 - ✓ Los informes deben incluir la fecha, el lugar, el nombre del monitor y el nombre del investigador u otro individuo con el que se contacte.
 - ✓ Los informes deben incluir un resumen de aquello que ha revisado el monitor y de los hallazgos, hechos significativos, desviaciones o deficiencias, conclusiones, acciones emprendidas o a ser emprendidas y/o acciones recomendadas para asegurar el cumplimiento.

- ✓ Comunicar al investigador las desviaciones del protocolo, PNOs, BPC y requisitos reguladores vigentes y emprender las acciones apropiadas para prevenir la reaparición de las desviaciones detectadas.
- ✓ La visita subsiguiente de monitoreo deberá comenzar por la revisión de los señalamientos, desviaciones, recomendaciones, etc, de la visita anterior.
- ✓ La revisión y seguimiento del informe de monitorización por parte del promotor, deberá quedar documentada en su carpeta.

C. Investigador Principal/Institución:

Debe Garantizar:

➤ **Calificación de los investigadores:**

- ✓ Que los investigadores estén calificados por sus estudios, formación y experiencia para asumir la responsabilidad del correcto desarrollo del ensayo y les facilitarán a los monitores del CENCEC un currículum vitae actualizado y toda documentación relevante que sea solicitada por el CEI y el CECMED.
- ✓ Los investigadores conozcan y cumplan las BPC y los requisitos reguladores vigentes.
- ✓ El Investigador/Institución permita la monitorización por parte del CENCEC y auditoría por parte del Promotor, así como la inspección por parte del CECMED.
- ✓ El Investigador Principal (IP) tenga un listado de delegación de funciones en personas debidamente calificadas.

➤ **Recursos apropiados:**

- ✓ El IP disponga del tiempo y los recursos requeridos para reclutar el número necesario de voluntarios para participar en el ensayo, con un adecuado proceso de selección acorde con las exigencias del protocolo.
- ✓ El Investigador/Institución disponga del tiempo suficiente para desarrollar adecuadamente el ensayo y completarlo en el período convenido.
- ✓ El Investigador/Institución tenga disponible el personal calificado necesario y las instalaciones adecuadas para la conducción del ensayo con seguridad y en el tiempo previsto.
- ✓ El investigador se asegurará de que todo el personal que participa en el ensayo está informado adecuadamente y conoce el contenido del protocolo, los Productos de Investigación a evaluar y sus deberes y funciones relacionadas con el ensayo.

➤ **Asistencia médica de los voluntarios:**

- ✓ El IP o los miembros del colectivo de investigadores designados por él, serán los responsables de todas las decisiones médicas relacionadas con el ensayo clínico.
 - ✓ El Investigador/Institución se asegurará de que durante y después de la participación de un voluntario en el ensayo, se le brinde asistencia médica adecuada ante cualquier EA.
 - ✓ El investigador informe oportunamente al voluntario cuando este necesite asistencia médica para las enfermedades intercurrentes que aparezcan durante el ensayo clínico.
 - ✓ Aunque el voluntario no esté en la obligación de dar razones para abandonar prematuramente el ensayo, el investigador realizará un esfuerzo razonable para averiguar dichas razones, respetando en todo momento los derechos del voluntario.
- **Atención de enfermería de los voluntarios:**
- ✓ El IP asegurará que la atención de enfermería a los voluntarios que participan en el ensayo clínico se realizara por personal graduado y entrenado.
 - ✓ El IP/Institución se asegurará que durante el ensayo clínico se brinde adecuada atención de enfermería, con observancia de las buenas prácticas durante los procedimientos y ante la aparición de un EA.
- **Comunicación con el Comité de Ética:**
- ✓ Antes de comenzar el ensayo clínico el Investigador/Institución solicite y tenga por escrito y fechados la opinión favorable/aprobación de los Comités de Ética para el protocolo del ensayo, el formulario de consentimiento informado y sus actualizaciones, los procedimientos de reclutamiento y cualquier otra información escrita que sea suministrada a los voluntarios.
 - ✓ Durante el ensayo el Investigador/Institución facilite a los Comités de Ética todos los documentos sujetos a revisión.
- **Cumplimiento del protocolo:**
- ✓ El IP debe trabajar en la revisión del protocolo de investigación conjuntamente con el Investigador Promotor y el monitor, suministrando toda la información clínica-científica actualizada del asunto tratado.
 - ✓ El Investigador/Institución realice el ensayo clínico cumpliendo el protocolo acordado con el Promotor, y según las recomendaciones realizadas por los Comités de Ética y el CECMED.
 - ✓ El Investigador/Institución firme el protocolo y un acta de entendimiento para confirmar el acuerdo.

- ✓ El IP no realice enmiendas o modificaciones al protocolo sin el conocimiento del promotor y sin la revisión del Comité de Ética, excepto cuando sea necesario evitar riesgos inmediatos a los voluntarios o cuando el cambio sólo implique asuntos logísticos o administrativos.
 - ✓ El IP o una persona designada por él, documente y explique cualquier desviación del protocolo aprobado.
 - ✓ Cuando el investigador realice un cambio o se produzca una desviación del protocolo, éste sea informado de inmediato por el Investigador al: Comité de Ética, y al Promotor, y este último lo envíe al CECMED si fuera necesaria su aprobación.
- **Producto en Investigación:**
- ✓ La responsabilidad del producto en investigación en el sitio del ensayo recae sobre el Investigador/Institución.
 - ✓ En la medida de lo requerido, el Investigador/Institución debe asignar alguna o todas las responsabilidades sobre el Producto en Investigación, en el sitio del ensayo, a un farmacéutico u otro individuo apropiado que esté bajo su supervisión.
 - ✓ El Investigador/Institución y/o el farmacéutico u otro individuo apropiado designado, debe registrar el envío del producto al sitio del ensayo, el inventario en el sitio del ensayo, el uso realizado por cada sujeto y la devolución al Promotor o disposición alternativa de los productos no utilizados. Estos registros deben incluir fecha, cantidades, números del código asignado al Producto en Investigación y a los sujetos del ensayo. Los investigadores deben tener registros que documenten adecuadamente que a los sujetos se le suministraron la dosis especificada por el protocolo y que estén conciliados todos los productos recibidos del promotor.
 - ✓ El producto debe ser almacenado según especifique el Promotor y de acuerdo con los requisitos reguladores sobre el manejo de los medicamentos vigentes.
 - ✓ El investigador debe asegurarse de que el Producto en Investigación sea utilizado sólo de acuerdo con el protocolo aprobado.
- **Estudios de laboratorio y manejo de las muestras:**
- ✓ No se retengan muestras clínicas (incluyendo muestras de suero) sin la aprobación del Promotor y el consentimiento expreso de los sujetos involucrados.
 - ✓ No se realicen otros ensayos biológicos en el sitio del ensayo que no sean aquellos descritos en el protocolo o en sus enmiendas.

- ✓ Las muestras estén debidamente etiquetadas y codificadas según se indica en el protocolo.
- **Consentimiento informado de los voluntarios y sus contactos:**
 - ✓ El investigador obtenga el consentimiento informado de los voluntarios, cumpliendo con las BPC.
 - ✓ El investigador entregue al voluntario una copia firmada y fechada del consentimiento informado.
- **Registros e informes:**
 - ✓ El investigador se asegure de la exactitud, integridad, legibilidad de los datos transmitidos al Promotor a partir de las fichas clínicas y los registros primarios de laboratorio a los CRD.
 - ✓ El investigador entregue al promotor el CRD debidamente completado después de concluido el estudio.
 - ✓ Los datos incluidos en el CRD, derivados de la Historia Clínica, registros primarios de laboratorios y otros documentos originales, sean consistentes con dichos documentos y si existen discrepancias sean explicadas.
 - ✓ Los cambios o correcciones hechos en el CRD sean registrados acorde con las BPC.
 - ✓ El Investigador/Institución guarde los documentos del ensayo por un período no menor de 15 años, y tome las medidas para prevenir la destrucción accidental o prematura de los mismos.
 - ✓ Ante la petición de los monitores, el auditor, el Comité de Ética, el CIMD o del CECMED, el IP tenga disponibles todos los registros relacionados con el ensayo clínico.
 - ✓ El IP comunique al promotor en un plazo no mayor de 24 horas sobre la aparición de cualquier EAG.
- **Detención, finalización prematura o suspensión del ensayo:**
 - ✓ Si el ensayo finaliza prematuramente o se suspende por cualquier razón, el Investigador/Institución informe rápidamente a los voluntarios involucrados y les proporcione tratamiento y seguimiento adecuados.
 - ✓ Si el investigador detiene o suspende el ensayo sin previo acuerdo con el promotor, éste informe rápidamente al promotor con una explicación escrita detallada de los motivos.

Los Investigadores Coordinadores además de tener las funciones especificadas anteriormente tienen la responsabilidad de coordinar las actividades y el personal en el sitio clínico y las áreas de salud.

D. Co-investigadores:

- Garantizar que dispone del tiempo necesario para el cumplimiento de las tareas de la investigación.
- Entregar su Curriculum Vitae en la visita de evaluación inicial.
- Familiarizarse con el Manual del Investigador que contendrá toda la información clínica y pre-clínica del producto en investigación: dosis, eventos adversos, aspectos farmacocinéticos sobre su absorción, metabolización, etc.
- Asegurar el cumplimiento del protocolo, de los principios éticos y las BPC.
- Participar conjuntamente con el investigador responsable en la inclusión de los sujetos que cumplan con los criterios de selección.
- Informar a los monitores, dentro de las 24 horas inmediatas, cualquier evento adverso grave que ocurra u otra situación importante.
- Mantener la confidencialidad de la información que se genere durante la ejecución del ensayo. En caso de que se quiera divulgar los resultados previo acuerdo con el IP, ya sea de forma preliminar, parcial o total, se debe consultar la autorización del Promotor. Aprobar y firmar el acuerdo de confidencialidad del estudio.
- Garantizar el llenado y conservación de los registros primarios, según se especifique en el protocolo, para garantizar la trazabilidad de los datos.
- Garantizar la disponibilidad de los registros primarios en los monitoreos, auditorías e inspecciones planificadas a lo largo del estudio.

E. Personal de Enfermería:

- Estar familiarizado con el contenido del protocolo.
- Participar en todas las actividades de capacitación programadas.
- Brindar atención de enfermería con calidad durante el ensayo clínico, y en observancia de las buenas prácticas y normas de bioseguridad durante los procedimientos.
- Participar en la extracción de sangre, realización de test rápido de embarazo, así como toma de muestra para PCR en tiempo real.
- Utilizar adecuadamente los medios de protección personal en correspondencia con la exposición al riesgo durante los procedimientos.

- Participar en el taller de unificación de criterios.
- Participar en el taller de Informe Final

Enfermeras Vacunadoras

- Llevar a cabo el estudio según el protocolo discutido con el Promotor y aprobado por el CEI y la Agencia Reguladora
- Conocer y cumplir las BPC y los requisitos reguladores vigentes.
- Facilitarán al promotor un Currículum Vitae actualizado.
- Asegurar el cumplimiento de los principios éticos establecidos en el protocolo.
- Conocer los procedimientos relativos a la vacunación por vía intramuscular para garantizar la correcta aplicación de los productos en investigación a los sujetos incluidos en el estudio.
- Estar familiarizado con el contenido del protocolo, con las propiedades y el correcto manejo del producto en investigación.
- Participar en todas las actividades de capacitación programas.
- Participar en el taller de unificación de criterios.
- Participar en el taller de Informe Final

F. Personal de Laboratorio Clínico y Microbiológico:

- Estar familiarizado con el contenido del protocolo.
- Garantizar las normas de Bioseguridad en el área de extracción/toma de muestra. Facilitarán al promotor un Currículum Vitae actualizado.
- Utilizar medios de protección y materiales desechables.
- Garantizar una correcta técnica de extracción de muestra de sangre/muestra nasofaríngea. Garantizar el correcto manejo, traslado y conservación de las muestras.
- Conocer y cumplir las BPC y los requisitos reguladores vigentes.
- Asegurar el cumplimiento de los principios éticos establecidos en el protocolo. Participar en todas las actividades de capacitación programas.
- Participar en el taller de unificación de criterios. Participar en el taller de Informe Final

G. Operadores de Datos:

- Estar familiarizado con el contenido del protocolo.
- Garantizar un correcto archivo de la documentación mientras permanezca en los sitios de estudio.
- Conocer y cumplir las BPC y los requisitos reguladores vigentes.

- Asegurar el cumplimiento de los principios éticos establecidos en el protocolo.
- Garantizar la entrada de los datos del Cuaderno de Recogida de Datos con la calidad y el tiempo establecidos.
- Participar en todas las actividades de capacitación programas. Participar en el taller de unificación de criterios.
- Participar en el taller de Informe Final.

Cuestiones sobre confidencialidad

Toda información del ensayo es confidencial. Para que los monitores, auditores, miembros del CEI, CIMD o de la Autoridad Reguladora, tengan acceso directo a los registros médicos originales de cada sujeto para su revisión durante las visitas de evaluación de monitoreo, auditorías e inspecciones relacionadas con el estudio, el voluntario debe haber brindado previamente su consentimiento por escrito.

Se verificará que:

- ✓ El Investigador/Institución garantice que la información del ensayo no sea revelada, de ninguna forma a terceras partes, sin el consentimiento escrito de los voluntarios.
- ✓ Los derechos y bienestar de los sujetos humanos estén protegidos. Estos conocerán que tanto los resultados de los estudios de laboratorio como las muestras de los fluidos corporales estarán debidamente protegidos y se conservarán únicamente en tanto sean necesarias para los fines que justificaron su recolección y no para otros no declarados en el protocolo del estudio, salvo que el sujeto en investigación haya otorgado su consentimiento explícito para otros usos posteriores, en caso que sea necesaria su utilización.
- ✓ Los datos informados en el ensayo serán exactos, completos y verificables a partir de las fuentes originales.
- ✓ Los resultados del estudio serán expuestos en un informe final estructurado según el anexo 5 de la regulación 21-2008 de la Autoridad Reguladora Nacional Cubana, CECMED. Dicho informe será entregado al CECMED y al CEI del estudio.
- ✓ El investigador tendrá derecho a publicar o permitir la publicación de cualquier información o material relativo al trabajo; previa consideración del promotor, quien podrá solicitar su postergación si fuera necesario proteger algún derecho de propiedad intelectual del producto u otro aspecto.
- ✓ Cualquier propuesta de presentación (manuscrito, resumen, cartel u otra modalidad) para enviar a una revista o evento científico, deberá ser enviada antes a los

promotores que representan el protocolo, junto con la confirmación de que los demás autores han revisado y están de acuerdo con la propuesta de publicación o presentación.

- ✓ El Promotor se compromete a comentar tales documentos en un plazo de 10 días.
- ✓ Todos los derechos e intereses en cualquier invención, know-how u otros derechos de propiedad intelectual o industrial que se generen durante el desarrollo del estudio clínico que es objeto de este protocolo, deberán ser asignados y permanecer bajo la propiedad del promotor.
- ✓ Los resultados individuales de la investigación serán informados a cada sujeto del estudio tras la apertura de los códigos y el cierre de la base de datos. Los resultados globales de la investigación serán informados a los directivos de salud de las comunidades, en ambos casos a través de los investigadores responsables de los sitios clínicos.

XIV: PLAN DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.

Programa de Monitoreo y Auditorías a los Sitios del Ensayo.

El plan de monitorización y de auditorías al ensayo clínico, será ejecutado por los monitores del CENCEC, y por los auditores del CENCEC y de la Dirección de Aseguramiento de la Calidad, del IFV.

Programa de Visitas de Control de Calidad.

Se realizarán visitas de control de calidad según plan de monitoreo, de acuerdo a los puntos críticos identificados.

En estas visitas se verificará la correcta ejecución de la investigación a través de la adhesión al protocolo, las BPC y los procedimientos normalizados de trabajo de cada sitio, el resultado del proceso de consentimiento informado con cada uno de ellos y el completamiento de los registros que forman parte de la carpeta del investigador. Además, se verificará el correcto llenado de los CRD y su concordancia con la información primaria contenida en las historias clínicas, se revisarán los consentimientos informados, entre otros aspectos relacionados con la investigación. Se realizará el inventario del producto y se revisará toda la documentación correspondiente a los vacunatorios y locales de tomas de muestras.

La fecha de cada visita será consensuada con antelación, con los investigadores clínicos responsables, por parte del monitor.

XV: ASEGURAMIENTO Y ASPECTOS LEGALES

Se informará a las autoridades correspondientes sobre el ensayo que se efectuará. Se firmarán los convenios o contratos, según corresponda, entre las instituciones participantes antes del inicio del estudio.

Se realizará una reunión con todos los integrantes de la investigación para la discusión del protocolo y unificación de criterios.

Aseguramiento de recursos indispensables.

Los productos en investigación, serán suministrados por el IFV. El resto de los recursos necesarios para el ensayo (jeringuillas estériles desechables, guantes desechables, y otros insumos de laboratorio) se garantizará por el IFV y el MINSAP. De igual forma, se garantizará el material de oficina necesario para el buen desempeño del estudio. Los recursos humanos necesarios para el estudio serán dispuestos por las Unidades del Sistema de Salud involucradas, previa coordinación con las direcciones de las instituciones. Los investigadores serán debidamente entrenados por el Promotor y los investigadores principales.

Actividades previas al inicio del ensayo:

- ✓ Se realizará reunión con las Direcciones de las Instituciones involucradas en el estudio, para informar sobre la estrategia del estudio y las necesidades en cuanto a aseguramiento material y de recursos humanos.
- ✓ Se seleccionarán los equipos de investigación por cada sitio clínico, se analizarán los Curriculum Vitae de cada integrante para definir las funciones dentro de la investigación. Se realizarán talleres de capacitación, que serán impartidos por un equipo de investigadores seleccionados.

Autorizaciones y aprobaciones.

Este protocolo será presentado al CEI del IHI, para su revisión y aprobación. Este comité dictaminará el cumplimiento de los principios éticos en la investigación a través de la carta de aprobación del CEI. Además, será informado permanentemente sobre la marcha del estudio y podrá participar e intervenir en calidad de observador en cualquiera de sus fases. El dictamen otorgado por el CEI, conjuntamente con el Protocolo del estudio y el Manual del Investigador, serán entregados al Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) para su revisión y solicitud de autorizo de inicio de ejecución del estudio.

En caso de presentarse modificaciones al Protocolo, las mismas serán sometidas a la aprobación del CEI y notificadas o sometidas a aprobación del CECMED, previo a su implementación. Si la modificación implica la inclusión de nuevos sitios, se solicitará el autorizo correspondiente al MINSAP y al CEI.

XVI: CALENDARIO GENERAL

N	Etapa/ Actividad	Fecha de Inicio
1	Planificación/Elaboración del protocolo	Oct-Nov/2020
2	Planificación/Preparación de la ejecución	Nov/2020
3	Entrega del protocolo al CEI del IHI	23 Oct/2020
4	Dictamen CEI	29 Oct/2020
5	Entrega del protocolo al CECMED	27 Nov/2020
6	Autorización del CECMED de inicio de Ensayo Clínico	30 Dic/2020
7	Taller de Inicio del EC	4 Enero/2021
8	Proceso de reclutamiento de sujetos / consentimiento informado / evaluación	9-16 Enero/2021
9	Inicio de la Vacunación	16 Enero/2021
10	Procesamiento de muestras Entrada a Base de Datos Procesamiento y análisis estadístico Elaboración de Informe Final	Enero- Marzo/2021

XVII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shi-Lee W, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nature Microbiology*. 2020;5:1185-91.
2. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;584:353-63
3. Lópea-Pérez GT, Ramírez-Sandoval MLP, Torres-Altamirano MS. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2020;29(1):5-15. Doi: 10.35366/93321.
4. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Zh. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nature Reviews Immunology*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/S41577-020-00434-6>
5. Wu SL, Mertens AN, Crider YS, Nguyen A, Pokpongkiat NN, Djajadi S, et al. Substantial underestimation of SARS-CoV-2 infection in the United States. *Nature Communications*. 2020;11:4507. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18272-4>
6. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. Versión 1.5. La Habana; MINSAP: 2020.
7. International Society for Infectious Diseases. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:154-55.
8. Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, Eagar TN, Yi X, Zhao P, et al. Relationship between anti-spike protein antibody titers and SARS-CoV-2 in vitro virus neutralization in convalescent plasma. *bioRxiv preprint*. 2020: doi: 10.1101/2020.06.08.138990.
9. Brouwer PhJM, Caniels TG, van der Straten K, Snitselaar JL, Aldon Y, Bangaru S, et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science*. 2020;369:643-50.
10. Hotez PJ, Corry DB, Strych U, Bottazzi ME. COVID-19 vaccines: neutralizing antibodies and the alum advantage. *Nature Reviews Immunology*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/S41577-020-0358-6>.
11. Shen Ch, Wang Zh, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;27: doi:10.1001/jama.2020.4783
12. Yang J, Wang W, Chen Z, Lu S, Yang F, Bi Z, et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. *Nature*. 2020;29. doi: 10.1038/s41586-020-2599-8.
13. Alturki SO, Alturki-Sawsan O, Connors J, Cusimano G, Kutzler MA, Izmirly AM, Haddad EK. The 2020 Pandemic: Current SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Frontiers in Immunology*. 2020;11: doi:10.3389/fimmu.2020.01880.
14. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry. Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. White Oak, Maryland, USA: FDA; June 2020.
15. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: Adaptive design for clinical trials of drugs and biologics. White Oak, Maryland, USA: FDA; 2019.
16. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry. COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention. White Oak, Maryland, USA: FDA; May 2020.

XVIII: APROBACIONES

Elaborado por: Dr. Rolando F. Ochoa Azze

Firma:

Cargo: Investigador Promotor, IFV

Fecha:

Revisado por: Dra. Dagmar García Rivera

:

Firma:

Cargo: Directora de Investigaciones, IFV

Fecha:

Revisado por: Lic. Yury Valdés Balbín

Firma:

Cargo: Director Adjunto, IFV

Fecha:

Aprobado por: M.Sc. Janet Lora García

Firma:

Cargo: J' del Dpto de Aseguramiento a la Calidad, IFV

Fecha:

Aprobado por: Dr. Vicente Vérez Bencomo

Firma:

Cargo: Director General del IFV

Fecha:

XIX: ANEXOS**Listado de Anexos**

Anexo I: Investigadores de los Centros Participantes.

Anexo II: Hoja de Información para el sujeto y Consentimiento Informado.

Anexo III: Cuaderno de Recogida de Datos.

Anexo IV: Diario de Eventos Adversos.

Anexo V: Tarjeta de Identificación del Sujeto en Ensayos Clínicos.

Anexo VI: Algoritmo de Relación de Causalidad.

Anexo VII: Descripción de las técnicas inmunológicas.

ANEXO I. INVESTIGADORES DE LOS CENTROS PARTICIPANTES.
INSTITUTO FINLAY DE VACUNAS

Nombres y apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Dr. Vicente Verez Bencomo	Dr.C. Químicas	Jefe de Proyecto Vacuna Específica COVID-19
Lic. Yury Valdés Balbín	Lic. Química	Jefe de Proyecto Vacuna Específica COVID-19
Dra. Dagmar García Rivera	Dra.C. Farmacéuticas	Jefe de Proyecto Vacuna Específica COVID-19
Dr. Rolando F. Ochoa Azze	Especialista de II Grado en Inmunología. Dr.C. Médicas	Responsable de la Investigación
Lic. Beatriz Paredes Moreno	Lic. C. Farmacéuticas	Control del estudio
Dra. Meiby Rodríguez González	Dra en Medicina	Control del estudio
Lic. Raúl González-Mugica	Lic. en Bioquímica	Manejo de Datos
M.Sc. Isabel P. Luis González	Especialista en Higiene y Epidemiología	Control del estudio
Téc. Maite Medina	Téc. Informática	Operador de Datos
Lic. Marcos A. Fontaines	Lic. C. Farmacéuticas	Operador de Datos
Lic. Marisel Martínez Pérez	Lic. C. Farmacéuticas	Responsable de manejo del producto en investigación
Lic. Laura M. Rodríguez Noda	Lic. en Microbiología	Responsable de las evaluaciones inmunológicas
Lic. Yanet Climent Ruiz	Dr.C. Biológicas	Gerente de proyecto
Lic. Rocmira Perez Nicado	Lic. Biología	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Ismavy Castillo	Lic. Biología	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Roberto Arias	Lic. Matemática	Responsable de Logística y planificación
Lic. Anais Linen García	Lic. Informática	Logística y planificación
Ing. Bertha Guillén Obregón	Ing. Química, MSc.	Aseguramiento de la Calidad
Lic. Janet Lora García	Lic. Farmacia, MSc.	Aseguramiento de la Calidad
Dr. Rodrigo F Valera Fernández	Especialista en Microbiología	Manejo de muestras
Lic. Anirka Garcés Hechavarría	Lic. en Tecnología de la Salud	Evaluaciones inmunológicas
Tec. Aylín Amador Gómez	Tec. en Agronomía	Evaluaciones inmunológicas
Tec. Yanet Rodríguez Estrada	Tec. en Farmacia Industrial	Evaluaciones inmunológicas

CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR

Nombres y apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Lic. Carmen M. Valenzuela Silva	Lic. y MSc. en Matemáticas	Responsable del Procesamiento y Análisis Estadístico
Dra. Belinda Sánchez Ramírez	Lic en Bioquímica, Dra.C. Biológicas	Obtención inmunógeno vacunal. Evaluaciones inmunológicas
Dra. Tays Hernández García	Lic en Bioquímica, Dra C. Biológicas	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Ivette Orosa Vázquez	Lic en Bioquímica y Biología Molecular	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Marianniz Díaz Hernández	Lic en Química	Evaluaciones inmunológicas
Dra. Tania Crombet Ramos	Dr. C. Médicas	Asesoría de la investigación

INSTITUTO DE HEMATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA (IHI)

Nombres y Apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Dra. Consuelo Macías Abraham	Especialista de II Grado en Inmunología. Dr. Ciencias	Médico investigador
Dra. María de los A. García García	Especialista de I Grado en Inmunología	Médico investigador
Dra. Yanet Jerez Barceló.	Especialista de I Grado en MGI e Inmunología	Médico investigador
Dra. Yenisey Triana Marrero	Especialista de I Grado en MGI e Inmunología	Médico investigador
Lic. Aymara Leyva Rodriguez	Lic en Biología	Determinaciones VIH, HBsAg, VHC, hemoquímica
Lic. Julio C. Merlín Linares	Lic en Bioquímica	Determinaciones VIH, HBsAg, VHC, hemoquímica
Lic. Ana M. Simón Pita.	Lic en Tecnología de la Salud	Determinaciones hematológicas
Lic Yaquima de los M. Hernández Rego	Lic en Tecnología de la salud	Determinaciones hematológicas
Lic. Yaneth Zamora González	Lic en Tecnología de la Salud	Determinaciones hematológicas
Lic. Maydelín Miguel Morales	Lic en Bioquímica	Hemoquímica
Lic. Laura Ruiz Villegas	Lic en Biología	Coordinadora de Investigaciones Clínicas
Dr. Luis D. Rodríguez Prieto	Especialista de I grado en Medicina Intensiva y Emergencias	Médico investigador
Lic Suharmi Aquinos Rojas	Lic en Tecnología de la Salud	Determinaciones hematológicas
Lic Anaisy Hernández Borges	Lic en C. Farmacéuticas. MSc en Farmacoepidemiología	Responsable de la Farmacia
Dra. Maylín Rodríguez Pérez	Especialista de II Grado en Microbiología. MSc.	VDRL y toma de muestras para PCR SARS-CoV-2
Lic. Lázara M. Tam Rey	Lic en Tecnología de la Salud	Determinaciones hematológicas
Lic. Osalvis E. Nápoles Jiménez de Castro	Lic en Enfermería	Observación de vacunados
Lic. Aymara Piloto Martínez	Lic en Enfermería. MSc	Observación de vacunados
Lic. Ernesto Núñez Miranda	Lic en Enfermería	Observación de vacunados
Lic. Haichel Cardoso Zamora	Lic en Enfermería	Observación de vacunados
Tec. Sonia Cires Reyes	Tec en Estadística de Salud	Registros Médicos

CENTRO NACIONAL DE GENÉTICA MÉDICA (CNGM)

Nombres y Apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Dra. C. Beatriz Marcheco Teruel	Especialista de II Grado en Genética Clínica. Dr.C. Médicas.	Identificación de voluntarios
Dra. Yaíma Zúñiga Rosales	Especialista de I Grado en Inmunología.	Identificación de voluntarios y ejecución PCR
Dra. Hilda Roblejo Balbuena	Especialista de II Grado en Genética Clínica. MSc. en atención integral al niño.	Identificación de voluntarios y ejecución PCR
Lic. Tatiana Acosta Sánchez	Lic. Bioquímica. MSc. Bioquímica.	Procesamiento PCR
Dr. Ismel Pérez Peña	Especialista de primer grado en Higiene y Epidemiología. MSc. Bioseguridad.	Control de bioseguridad
Lic. Teresa Collazo Mesa	Lic. Bioquímica. Dr.C. de la Salud.	Procesamiento PCR
Tec. Marisleyvis García Heredia	Técnico de Laboratorio.	Procesamiento PCR
Tec. Lisette Glez Castillo	Técnico de Laboratorio.	Procesamiento PCR
Tec. Nayvi García Hernández	Técnico de Laboratorio.	Procesamiento PCR
Lic. Yadira Hernández Pérez	Lic. Bioquímica.	Procesamiento PCR

CENTRO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS DE LA DEFENSA CIVIL

Nombre y apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Dra. Mireida Rodríguez Acosta	Dra. Medicina. MSc. Nutrición Clínica. Dr.C. Médicas.	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Enrique Noa Romero	Lic. Biología. MSc. Microbiología. Dr.C. de la Salud.	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Juliet M. Enríquez Puertas	Lic. Tecnología de la Salud. MSc. de la Salud.	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Yenicet Infante Hernández	Lic. Tecnología de la Salud	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Anamary Suárez Batista	Lic. Biología. MSc. Virología.	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Marielis Cabrera Garrido	Lic. Bioquímica y Biología Molecular	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Nibaldo L. González Sosa	Lic. Microbiología. MSc. Microbiología	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Marta Dubed Echevarría	Lic. Biología. MSc. Virología.	Evaluaciones inmunológicas
Lic. María T. Pérez Guevara	Lic. Bioquímica. MSc. Bioquímica	Evaluaciones inmunológicas
Dra. Carmen L. Perera González	Dra. Medicina Veterinaria. Dr.C. Veterinarias.	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Otto Cruz Sui	Lic. Biología. MSc. Bioquímica. Dr.C. de la Salud.	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Dayamí Martín Alfonso	Lic. Ciencias Farmacéuticas. MSc. Microbiología. Dr.C. de la Salud.	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Kenia Romero Martínez	Lic. Bioquímica. MSc. Bioquímica	Evaluaciones inmunológicas
Tec. Esperanza Sánchez Diéguez	Tec. Veterinario	Evaluaciones inmunológicas
Tec. Yuliet Sotes Sarguero	Tec. Veterinario	Evaluaciones inmunológicas

CENTRO NACIONAL DE EDUCACIÓN SEXUAL (CENESEX)

Nombres y Apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Dra. Mariela Castro Espín	Lic en Psicología-Pedagogía. Dr.C. Sociológicas	Apoyo logístico
MSc. Manuel Vázquez Seijido	Lic en Derecho. Máster en Criminología	Apoyo logístico
Lic. Ileana Coves Cordero	Lic en Enfermería	Apoyo logístico

CENTRO NACIONAL COORDINADOR DE ENSAYOS CLÍNICOS (CENCEC)

Nombres y Apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
MSc. Pedro Pablo Guerra Chaviano	Máster en Ensayos Clínicos	Monitor
Lic. Claudia Rodríguez Zamora	Lic en C. Farmacéuticas	Monitor
Lic. Analeys R. Maceo Sinabele	Lic en C. Farmacéuticas	Monitor
Lic. Anabel Amador González	Lic en C. Farmacéuticas	Monitor
MSc Julián Rodríguez Álvarez	Máster en Ensayos Clínicos	Revisión del protocolo

HOSPITAL "HERMANOS AMEJEIRAS"

Nombre y apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Dr. Emilio F. Buchaca Faxas	Especialista de II grado en Medicina Interna. Doctor en Ciencias.	Médico investigador

PROGRAMA NACIONAL DE SANGRE

Nombre y apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Dra. Delia E. Porto González	Especialista en Hematología	Identificación de voluntarios como Jefe del Programa Nacional de Sangre del MINSAP
Dra. Damisela Cordoví Rodríguez	Especialista en MGI	Identificación de voluntarios. BSP La Habana
Lic. Ariel Legrá Ayala	Lic en Medicina Transfusional	Selección de voluntarios. BSP La Habana
Dra. Kalina García Domínguez	Especialista en MGI	Selección de voluntarios. BSP La Habana
Lic. Sunilda Frómeta Tolón	Lic en Laboratorio Clínico	Selección de voluntarios. BSP La Habana
Lic. Milaidy Rodríguez Hernández	Lic en Enfermería. MSc. Enfermedades infecciosas	Identificación de voluntarios. BSM 10 de Octubre.

UNIDAD DE CIENCIA Y TÉCNICA GEOCUBA

Nombre y apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Lic. Pablo Velazco Villarez	Master en la Computación	Jefe de Proyecto
Lic. José David Farré Rosales	Master en la Computación	Jefe de Grupo
Ing. Juan Pablo Bacallao Castillo	Ing. en Ciencias Informáticas	Jefe de Grupo, Desarrollador
Lic. Wendy Torres Romero	Lic. en Ciencias de la Computación	Jefe de Grupo, Analista
Ing. Jonathan Vega González	Ing. en Ciencias Informáticas	Jefe de Grupo, Desarrollador
Ing. Alejandro de Céspedes Mesa	Ing. en Ciencias Informáticas	Desarrollador
Lic. Rafael Marrero Herrera	Lic. en Ciencias de la Computación	Desarrollador

CLÍNICA 1. LA LISA

Nombres y Apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Lic. Kenia Carredano Llerandi	Lic en Enfermería	Vacunación
Lic. Caridad M. Cantillo Quintana	Lic en Enfermería	Vacunación
Lic. Ana C. Pacheco Borrero	Lic en Enfermería	Vacunación

ANEXO II: HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL SUJETO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.**Hoja de información para el sujeto participante en el estudio clínico****Versión 1.1**

Este documento le brinda información sobre los objetivos del presente estudio y acerca de los beneficios y riesgos que implica su participación en el mismo.

Le invitamos a participar en este estudio clínico.

Los médicos especialistas consideran que usted es elegible para incluirlo en este estudio; sin embargo, su participación es un acto voluntario. Los investigadores le explicarán de forma oral y por escrito los objetivos, beneficios y riesgos de esta investigación. Es necesario que conozca toda la información antes de tomar la decisión. Puede tomarse el tiempo suficiente para reflexionar, incluso, consultarlo con su familia u otro médico.

Preguntas y respuestas generales sobre el estudio**¿Cuál es el título del estudio?**

“Estudio Fase I, abierto, adaptativo y monocéntrico, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad del candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-1A anti SARS-CoV-2, en convalecientes de COVID-19”

¿Por qué se hace este estudio?

La situación epidemiológica mundial causada por la COVID-19 y su alta transmisibilidad, imponen la necesidad de desarrollar vacunas que prevengan la infección por SARS-CoV-2.

Al cierre del 27 de octubre de 2020, se han reportado en Cuba un total de 6727 casos positivos a la COVID-19 y un acumulado de 128 fallecidos, con un gran impacto en el Sistema Nacional de Salud y en la economía del país. Por otra parte, los convalecientes de la enfermedad pueden reinfectarse, en especial aquellos con niveles bajos de anticuerpos.

El Instituto Finlay de Vacunas ha desarrollado aceleradamente un candidato vacunal molecular que pretende prevenir la enfermedad, incluyendo los convalecientes que no estén protegidos. Este estudio se ha diseñado basado en una extensa revisión de más de 30 diseños de ensayos clínicos de vacunas específicas contra el SARS-CoV-2 que se desarrollan en el mundo.

¿Este estudio clínico es una investigación?

Sí. Un estudio clínico es una investigación que se realiza para evaluar nuevos tratamientos (incluidas vacunas) en seres humanos.

¿Quiénes participarán en este estudio?

Podrán participar adultos, ciudadanos cubanos, de ambos sexos en edades comprendidas entre los 19-59 años, que sean convalecientes de COVID-19.

¿Quién no será incluido en este estudio?

No será incluido(a) si presenta alguna condición médica en estado de descompensación, entre otras causas, que serán analizadas e informadas por el médico que lo evaluará. El médico especialista le informará si cumple o no con los requisitos para recibir el producto en investigación. Por otra parte, aunque usted cumpla con todos los requerimientos para participar en el estudio, si la cantidad de sujetos es mayor que la necesaria para el ensayo clínico, la selección para ser incluido se realizaría por un procedimiento aleatorio.

¿En qué consiste el candidato vacunal en estudio?

Se trata de un candidato vacunal específico contra el SARS-CoV-2 que contiene un fragmento proteico del virus. A diferencia de otros candidatos vacunales que se evalúan en el mundo, este no contiene al virus inactivado ni su material genético, por tanto, no hay ningún riesgo de adquirir la enfermedad.

¿Cuál es el objetivo y las características del estudio?

El objetivo del estudio es demostrar la seguridad y la respuesta inmune inducida por el candidato vacunal, en personas de edades comprendidas entre 19 y 59 años, convalecientes de COVID-19. El estudio incluirá un total de 30 voluntarios, distribuidos en tres estratos, según los antecedentes clínicos: 1) individuos con antecedentes de COVID-19, 2) asintomáticos con PCR positivo, 3) individuos asintomáticos detectados por pruebas serológicas IgG positiva pero PCR negativo. Usted será asignado al estrato clínico que le corresponda, y recibirá una dosis del candidato vacunal anti-SARS-CoV-2.

Al concluir el estudio será informado de los resultados.

¿Cómo se llevará a cabo el estudio?

- ✓ Un médico/clínico le explicará todas las características del estudio, incluyendo los beneficios y riesgos. Usted deberá ofrecer por escrito su consentimiento para participar.
- ✓ Usted será evaluado por médicos mediante un interrogatorio, examen físico, exámenes de laboratorio y test de PCR al virus, como criterios de selección para decidir su inclusión o no en el estudio.

- ✓ La vacunación consiste en la aplicación de una dosis del candidato vacunal por vía intramuscular (0,5 mL), en el brazo.
- ✓ Una vez vacunado permanecerá en el sitio clínico bajo observación médica durante 3 horas, transcurrido este tiempo podrá marcharse a su casa y continuará el seguimiento de forma ambulatoria.
- ✓ Usted recibirá un modelo de Diario de Eventos Adversos, donde deberá recoger toda la información que se le solicita en el transcurso del estudio.
- ✓ Durante el mes que dura el estudio, le corresponden 8 consultas: El médico le comunicará las fechas de las consultas posteriores a la vacunación.

Con el objetivo de evaluar las variables de laboratorio clínico y la respuesta inmune inducida por la vacunación, se le realizarán cuatro extracciones de sangre: dos de 20 mL (evaluación inicial y final a los 28 días de vacunado) y dos de 5 mL (tiempo 7 y 14 días después de la vacunación).

¿Qué beneficios podría brindarme la participación en el estudio?

No se conoce a exactitud la inmunidad adquirida por la enfermedad. Los convalecientes con niveles bajos de anticuerpos neutralizantes, como los incluidos en el presente estudio, pueden reinfectarse; por lo que una vez vacunado, usted pudiera quedar protegido(a) contra el SARS-CoV-2.

¿Qué beneficios podría brindar el estudio para la salud pública?

Al demostrarse que el candidato vacunal es seguro y protege contra el SARS-CoV-2, se avanzaría a una fase superior en la investigación de este candidato.

¿Cuáles son los inconvenientes e incomodidades del estudio?

Usted podrá sentir leves o moderadas molestias locales y generales después de la vacunación, similares a los efectos que provocan otras vacunas. También podrá presentar ligero dolor en el sitio de las extracciones de sangre y molestias ligeras por la toma de muestra para el PCR. El seguimiento que se ha planificado en el estudio, conlleva su traslado en varias ocasiones a los lugares previstos para las consultas y exámenes correspondientes.

¿Cuáles son los riesgos de participar en el estudio?

Pueden presentarse algunos eventos que generalmente son leves, como dolor, enrojecimiento, induración del área donde le aplicaron la vacuna, también puede aparecer fiebre y malestar

general. Muy raramente pudieran ocurrir reacciones adversas graves, como la anafilaxia (tipo de reacción alérgica) u otra, para lo cual se garantizará la atención médica especializada e inmediata. Se le tomarán varias muestras de sangre, dada la necesidad de conocer el nivel de anticuerpos. Para ello se extraerá sangre de una vena de fácil acceso. Este procedimiento se realizará por personal de laboratorio experimentado y cumpliendo con todas las normas establecidas. La colección de sangre no implica riesgo para usted.

¿En caso de aparecer algún evento adverso cómo será tratado?

En caso de aparecer algún evento adverso durante el tiempo de observación en el sitio clínico, el médico adoptará las medidas adecuadas en el menor tiempo posible. Para el caso de eventos adversos graves serán aplicados los protocolos de tratamientos de urgencias médicas establecidos. Al concluir el tiempo de observación posterior a la vacunación, el médico le entregará una Tarjeta que lo identificará como participante en el estudio, y en caso de ser necesario, ante cualquier evento la mostrará en la Institución de salud a la que acuda.

¿Qué sucede si sufro daño en el estudio?

En el caso excepcional de que sufriera algún daño como resultado directo del estudio, el Sistema Nacional de Salud garantizará toda la atención médica necesaria.

Está convenido con la Empresa de Seguros (ESEN), el tratamiento concebido en estos casos, mediante una póliza de seguro por posibles daños y perjuicios como resultado de su participación en el estudio.

¿Una vez dentro del estudio tendrá alguna repercusión si decido abandonarlo?

Su consentimiento para la participación en este estudio es voluntario. Usted se podrá retirar del mismo en cualquier momento.

¿Cuánto durará el estudio?

Usted estará involucrado en este estudio aproximadamente un mes, una vez que quede incluido en la investigación. Sin embargo, usted será seguido por el sistema nacional de salud, según el programa establecido para la atención a convalecientes.

¿Existen medicamentos que puedan influir en los resultados del estudio?

Durante los 30 días antes y después de que se vacune debe evitar recibir tratamientos con gammaglobulina, esteroides, u otros medicamentos que afectan la respuesta a la vacuna, de lo

cual será informado. Aunque la aplicación de estos fármacos no presupone un riesgo adicional, sí deberá informarlo al investigador para que lo tenga en cuenta al evaluar los resultados del estudio. Ante cualquier situación de salud que requiera alguna medicación específica, deberá ser informado al equipo de médicos del estudio.

¿Cuál es mi responsabilidad durante el estudio?

Ud. deberá cumplir con la programación de la vacunación y todas las consultas programadas. Llevará a ellas la Tarjeta que lo identifica como participante en el estudio. Deberá completar el Diario de Eventos Adversos, que le será entregado e informará al investigador sobre enfermedades o acontecimientos médicos que le ocurran posterior a ser incluido en este estudio, así como cualquier medicamento que le sea indicado.

¿Durante el estudio y publicación de los resultados se conocerán mis datos?

Su identidad será confidencial, sus datos serán identificados con un código y no por su nombre.

¿Existen razones para que el investigador decida la interrupción de la participación en el estudio?

Los investigadores pueden retirarlo a usted del estudio por razones como: la aparición de un evento adverso grave relacionado con la vacuna, que su condición de salud se descompense, que resulte positivo al SARS-CoV-2.

¿A quiénes contactar en caso de necesitar información o informar de algún acontecimiento relacionado con el estudio?

El doctor, cuyo nombre se indica abajo, estará a cargo de informarle ante algún acontecimiento relacionado con este estudio. Si usted tiene cualquier preocupación o pregunta, no dude en contactarlo. Los datos de contacto son los siguientes:

Dr. Arturo Chang Monteagudo
(Investigador Principal)

Instituto de Hematología e Inmunología
Oficina Guardia 24h: 7830-5553 / 7846-1146

ANEXO II: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

El médico Dr./Dra. _____ me ha informado verbal y mediante documento escrito acerca del estudio en el que participaré. Me ha dado la oportunidad de reflexionar sobre mi decisión y entiendo la información que se me ha proporcionado.

Por medio de la presente otorgo voluntariamente mi consentimiento para participar en el estudio titulado: "Estudio Fase I, abierto, adaptativo y monocéntrico, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad del candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-1A anti SARS-CoV-2 en convalecientes de COVID-19".

Ratifico que:

- ✓ Comprendo los beneficios y riesgos del estudio.
- ✓ Conoceré de cualquier nueva información que pueda ser de importancia para mi continuidad en el estudio.
- ✓ Me comprometo a cumplir con el programa de vacunación y de visitas, así como seguir las instrucciones de los responsables del estudio.
- ✓ Informaré inmediatamente de cualquier alteración que presente durante todo el tiempo que dure la investigación.
- ✓ Estoy de acuerdo en que se me realicen las extracciones de sangre, toma de muestra para PCR y evaluaciones médicas previstas en el estudio.
- ✓ Conozco que puedo retirar mi consentimiento de participación en el estudio en cualquier momento y que el médico puede decidir mi salida en dependencia de mi condición de salud.
- ✓ Estoy de acuerdo en que las muestras de sangre y los datos podrán ser utilizados en este estudio y otros posteriores que sean necesarios para culminar el desarrollo clínico del producto.
- ✓ Consentí para que la información médica se pueda registrar y revisar por el personal del estudio manteniendo la confidencialidad de mis datos.
- ✓ Con la firma de este documento otorgo de forma voluntaria, mi consentimiento de participación en el estudio y confirmo que en mi poder tengo una copia del "Formulario de Consentimiento Informado".

Nombre y Apellidos

Firma

Fecha/Hora

Nombre y Apellidos del Médico

Firma

Fecha / Hora

ANEXO III: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.

Se presenta en las páginas siguientes.

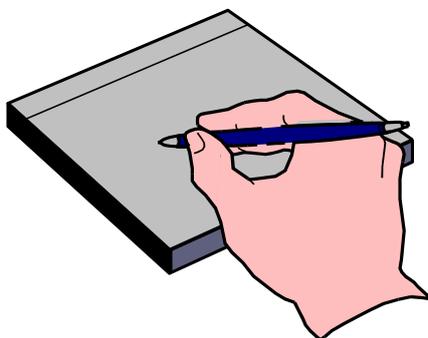
CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Ensayo Clínico

“Estudio Fase I, abierto, adaptativo y monocéntrico, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad del candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-1A anti SARS-CoV-2, en convalecientes de COVID-19”

IFV/COR/07

SOBERANA 01B



Versión: 1.1

Noviembre 2020

Sitio Clínico:|_|_|_|_|

Código de Identificación del Sujeto: |_|_|_|_|
(Número de Inclusión)**DATOS GENERALES DEL SUJETO**

1. Fecha del Consentimiento Informado: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_| (dd/mm/aa)

2. Iniciales del Sujeto: |_|_|_|_|_| (letra mayúscula)

3. Sexo: Femenino _1 Masculino _2

4. Fecha de Nacimiento: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_| (dd/mm/aa)

5. Edad: |_|_|_| (9años)

6. Color de la piel: Blanca _1 Negra _2 Mestiza _3 Amarilla _4

7. Peso: |_|_|_|_|,|_|_|_| Kg

8. Talla: |_|_|_|_|_|,|_|_|_| cm

9. IMC: |_|_|_|_|,|_|_|_| Kg/m²

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (dd/mm/aa)	81 de 108
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (dd/mm/aa)	

Sitio Clínico:|_|_|_|_|

Código de Identificación del Sujeto: |_|_|_|_| (Número de Inclusión)

TRATAMIENTO ACTUAL, PREVIO AL INICIO DEL ESQUEMA DE APLICACIÓN DEL PI

 10. ¿El sujeto recibe algún tratamiento?: Si ₁ No ₂

No.	Fármaco	Motivo de medicación	Frecuencia	Unidad	Fecha de inicio (dd/mm/aa)	Tiempo que hace que lo utiliza
1			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> ₁ meses <input type="checkbox"/> ₂ años <input type="checkbox"/> ₃
2			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> ₁ meses <input type="checkbox"/> ₂ años <input type="checkbox"/> ₃
3			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> ₁ meses <input type="checkbox"/> ₂ años <input type="checkbox"/> ₃
4			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> ₁ meses <input type="checkbox"/> ₂ años <input type="checkbox"/> ₃
5			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> ₁ meses <input type="checkbox"/> ₂ años <input type="checkbox"/> ₃
6			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> ₁ meses <input type="checkbox"/> ₂ años <input type="checkbox"/> ₃
7			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> ₁ meses <input type="checkbox"/> ₂ años <input type="checkbox"/> ₃
8			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> ₁ meses <input type="checkbox"/> ₂ años <input type="checkbox"/> ₃
9			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> ₁ meses <input type="checkbox"/> ₂ años <input type="checkbox"/> ₃
10			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> ₁ meses <input type="checkbox"/> ₂ años <input type="checkbox"/> ₃
11			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> ₁ meses <input type="checkbox"/> ₂ años <input type="checkbox"/> ₃

Unidad: 1. µg; 2. mg; 3. G; 4. MU; 5. UA; 6. mL; 7. Otros: _____; 8. Otros: _____; 9. Otros: _____

Frecuencia: 1. Diario; 2. Dos veces x semana; 3. Tres veces x semana; 4. c/2 horas; 5. c/3 horas; 6. c/4 horas; 7. c/6 horas; 8. c/8 horas; 9. c/12 horas; 10. Otros: _____; 11. Otros: _____; 12. Otros: _____

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	82 de 108
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

Sitio Clínico:|_|_|_|_|

Código de Identificación del Sujeto: |_|_|_|_| (Número de Inclusión)

TRATAMIENTO ACTUAL, PREVIO AL INICIO DEL ESQUEMA DE APLICACIÓN DEL PI

No.	Fármaco	Motivo de medicación	Frecuencia	Unidad	Fecha de inicio (dd/mm/aa)	Tiempo que hace que lo utiliza
12			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
13			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
14			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
15			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
16			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
17			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
18			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
19			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
20			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
21			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
22			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3

Unidad: 1. µg; 2. mg; 3. G; 4. MU; 5. UA; 6. mL; 7. Otros: _____; 8. Otros: _____; 9. Otros: _____

Frecuencia: 1. Diario; 2. Dos veces x semana; 3. Tres veces x semana; 4. c/2 horas; 5. c/3 horas; 6. c/4 horas; 7. c/6 horas; 8. c/8 horas; 9. c/12 horas; 10. Otros: _____; 11. Otros: _____; 12. Otros: _____

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (dd/mm/aa)	83 de 108
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (dd/mm/aa)	

Sitio Clínico:|_|_|_|_|

Código de Identificación del Sujeto: |_|_|_|_| (Número de Inclusión)

DETERMINACIONES DE LABORATORIO PREVIO AL INICIO DEL ESQUEMA DE APLICACIÓN DEL PI.

 11. ¿Al sujeto se le realizó toma de muestra para lab. clínico / microbiológico? Si ₁ Fecha: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_| (dd/mm/aa) No ₂

 12. ¿Al sujeto se le realizó toma de muestra para laboratorio de inmunología? Si ₁ Fecha: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_| (dd/mm/aa) No ₂

Determinación Clínica	Resultado
Hemoglobina	_ _ _ g/L
Hematocrito	_ _ . _ %
Conteo de Plaquetas	_ _ _ x10 ⁹ /L
Recuento de leucocitos	_ _ . _ x10 ⁹ /L
Neutrófilos	_ _ . _ %
Linfocitos	_ _ . _ %
Monocitos	_ _ . _ %
Eosinófilos	_ _ . _ %
Basófilos	_ _ . _ %
Grupo sanguíneo	
Factor Rh	

Determinación Clínica	Resultado
Glucosa	_ _ _ μmol/L
Creatinina	_ _ _ μmol/L
ASAT	_ _ _ U/L
ALAT	_ _ _ U/L
Anticuerpos anti-HIV1+2	Neg <input type="checkbox"/> ₁ Posit <input type="checkbox"/> ₂
Antígeno de superficie hepatitis B	Neg <input type="checkbox"/> ₁ Posit <input type="checkbox"/> ₂
Anticuerpos contra hepatitis C	Neg <input type="checkbox"/> ₁ Posit <input type="checkbox"/> ₂
Serología VDRL	Neg <input type="checkbox"/> ₁ Posit <input type="checkbox"/> ₂
PCR para SARS-CoV-2	Neg <input type="checkbox"/> ₁ Posit <input type="checkbox"/> ₂
Prueba de embarazo	Neg <input type="checkbox"/> ₁ Posit <input type="checkbox"/> ₂ NP <input type="checkbox"/> ₃

Determinación Inmunológica	Resultado
Niveles de IgG anti-RBD	
% inhibición RBD:ACE2	
Títulos Ac. neutralizantes	

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (dd/mm/aa)	84 de 108
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (dd/mm/aa)	

Sitio Clínico: |_|_|_|_|

Código de Identificación del Sujeto: |_|_|_|_| (Número de Inclusión)

VERIFICACIÓN DE LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN

13. ¿La aplicación de los criterios de selección y su análisis se describe en la Historia Clínica? Si ₁ No ₂. En caso de respuesta negativa regrese al caso y deje constancia de este momento en la Historia Clínica
14. ¿El sujeto fue incluido en el estudio? Si ₁ No ₂
15. Fecha de Inclusión: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_| (dd/mm/aa)
16. No. de Inclusión: |_|_|_|_|
17. Fase del estudio: I ₁ II ₂
18. Grupo etario al que pertenece: 19 – 59 años ₁

ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA (SE APLICARÁ UNA SOLA DOSIS)

19. ¿El sujeto asistió a la consulta? Si ₁
20. Fecha de la consulta: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_| (dd/mm/aa)
21. ¿Al sujeto le administró la vacuna? Si ₁ Hora: |_|_|_|:|_|_|_| (hh:mm) No ₂

**CONTROL DE LAS CONSULTAS: Día 0;
Conclusión de la observación inmediata a la aplicación del PI (Fase I: 3h; Fase II: 1h)**

22. ¿Se reportaron eventos adversos? Si ₁ (Completar el modelo de Eventos Adversos) No ₂
23. ¿Se reportó el uso de nuevos tratamientos concomitantes? Si ₁ (Completar el modelo de Tratamiento Concomitante) No ₂
24. ¿El sujeto cumple alguno de los criterios de interrupción del estudio? Si ₁ (completar el modelo de Interrupción y Conclusión del estudio) No ₂

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (dd/mm/aa)	85 de 108
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (dd/mm/aa)	

Sitio Clínico:|_|_|_|_|

Código de Identificación del Sujeto: |_|_|_|_| (Número de Inclusión)

CONTROL DE LAS CONSULTAS

Consultas	¿Se realizó la consulta? <i>(Respuesta positiva complete el resto de las preguntas. En caso de respuesta negativa deje en blanco el resto de las preguntas)</i>		Fecha de la consulta	¿Se reportaron eventos adversos? <i>(Respuesta positiva completar el modelo de Eventos Adversos)</i>		¿Se reportó el uso de tratamiento concomitante? <i>(Respuesta positiva completar el modelo de Tratamiento Concomitante)</i>		¿Cumple el sujeto alguno de los criterios de interrupción del estudio? <i>(Respuesta positiva completar el modelo de Conclusión del estudio)</i>	
	Si	No		Si	No	Si	No	Si	No
1ra (Reclutamiento)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2da (Inclusión)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1er día (después de vacunación)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2do día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3er día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7mo día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Día 14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Día 28	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	86 de 108
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

EVENTOS ADVERSOS LOCALES SOLICITADOS

25. ¿Se registró algún evento adverso local solicitado durante los primeros 7 días? Si ₁ No ₂

(En caso de respuesta negativa marque "No" y pase a la página siguiente. En caso de respuesta positiva, complete la fila del Evento Adverso que se presentó y en los otros eventos marque "No" en la columna A1)

A Evento Adverso	A1 ¿El EA ocurrió?		B Fecha y Hora de inicio del evento (dd/mm/aa) y (hh:mm)	C Fecha y Hora de Fin del evento (dd/mm/aa) y (hh:mm)	E Intens.	F ¿Evento Adverso Grave? <i>Si respuesta negativa la columna G se completa con ∅</i>		G Evento Adverso Grave por:	H Resultado	I Causalidad
	Si	No				Si	No			
1. Dolor	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _
2. Eritema	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _
3. Aumento de volumen	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _
4. Induración	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _
5. Calor local	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _

Leyenda
E: Intensidad

- 1- Leve
- 2- Moderado
- 3- Severo

G: Evento Adverso Grave por:

- 1-Requiere hospitalización
- 2-Prolonga la hospitalización actual
- 3- Resulta una discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- 4- Amenaza la vida
- 5- Muerte

H: Resultado

- 1-Recuperado
- 2-Recuperado con secuelas
- 3-Persiste
- 4-Muerte
- 5-Desconocido

I: Causalidad

- A: Asociación Causal Consistente con la vacunación
- B: Indeterminado
- C: Asociación Causal inconsistente con la vacunación.
- D: No Clasificable.

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	87 de 108
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

EVENTOS ADVERSOS SISTÉMICOS SOLICITADOS

26. ¿Se registró algún evento adverso sistémico solicitado durante los primeros 7 días? **Si** ₁ **No** ₂ (En caso de respuesta negativa marque "No" y pase a la siguiente sección. En caso de respuesta positiva, complete la fila del Evento Adverso que se presentó y en los otros marque "No" en la columna A1)

A Evento Adverso	A1 ¿El EA ocurrió?		B Fecha y Hora de inicio del evento (dd/mm/aa) y (hh:mm)	C Fecha y Hora de Fin del evento (dd/mm/aa) y (hh:mm)	E Intens.	F ¿Evento Adverso Grave?		G Evento Adverso Grave por: <i>F negativa, G con ∅</i>	H Resultado	I Causalidad
	Si	No				Si	No			
6. Fiebre	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _
7. Malestar general	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _
8. Rash	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _

Leyenda
E: Intensidad

- 1- Leve
- 2- Moderado
- 3- Severo

G: Evento Adverso Grave por:

- 1- Requiere hospitalización
- 2- Prolonga la hospitalización actual
- 3- Resulta una discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- 4- Amenaza la vida
- 5- Muerte

H: Resultado

- 1- Recuperado
- 2- Recuperado con secuelas
- 3- Persiste
- 4- Muerte
- 5- Desconocido

I: Causalidad

- A: Asociación Causal Consistente con la vacunación
- B: Indeterminado
- C: Asociación Causal inconsistente con la vacunación.
- D: No Clasificable.

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	88 de 108
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

OTROS EVENTOS
27. ¿Se registraron otros eventos adversos durante los 28 días posteriores a la vacunación? Si ₁ No ₂

(En caso de respuesta negativa marque "No" y pase a la siguiente sección. En caso de respuesta positiva, complete la fila del Evento Adverso)

A Evento Adverso	B Fecha y Hora de inicio del evento (dd/mm/aa) y (hh:mm)	C Fecha y Hora de Fin del evento (dd/mm/aa) y (hh:mm)	D ¿Evento Adverso solicitado?		E Intens.	F ¿Evento Adverso Grave? <i>Si respuesta negativa la columna G se completa con ∅</i>		G Evento Adverso Grave por:	H Resultado	I Causalidad
			Si	No		Si	No			
9.	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _
10.	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _
11.	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _
12.	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _
13.	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _

Leyenda
E: Intensidad

- 1- Leve
- 2- Moderado
- 3- Severo

G: Evento Adverso Grave por:

- 1- Requiere hospitalización
- 2- Prolonga la hospitalización actual
- 3- Resulta una discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- 4- Amenaza la vida
- 5- Muerte

H: Resultado

- 1- Recuperado
- 2- Recuperado con secuelas
- 3- Persiste
- 4- Muerte
- 5- Desconocido

I: Causalidad

- A: Asociación Causal Consistente con la vacunación
- B: Indeterminado
- C: Asociación Causal Inconsistente con la vacunación.
- D: No Clasificable.

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	89 de 108
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

OTROS EVENTOS

A Evento Adverso	B Fecha y Hora de inicio del evento (dd/mm/aa) y (hh:mm)	C Fecha y Hora de Fin del evento (dd/mm/aa) y (hh:mm)	D ¿Evento Adverso solicitado?		E Intens.	F ¿Evento Adverso Grave? <i>Si respuesta negativa la columna G se completa con ∅</i>		G Evento Adverso Grave por:	H Resultado	I Causalidad
			Si	No		Si	No			
14.	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _
15.	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _
16.	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _
17.	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _
18.	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_	_	_ _

Leyenda

E: Intensidad

- 1- Leve
- 2- Moderado
- 3- Severo

G: Evento Adverso Grave por:

- 1- Requiere hospitalización
- 2- Prolonga la hospitalización actual
- 3- Resulta una discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- 4- Amenaza la vida
- 5- Muerte

H: Resultado

- 1- Recuperado
- 2- Recuperado con secuelas
- 3- Persiste
- 4- Muerte
- 5- Desconocido

I: Causalidad

- A: Asociación Causal Consistente con la vacunación
- B: Indeterminado
- C: Asociación Causal Inconsistente con la vacunación.
- D: No Clasificable.

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	90 de 108
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

Sitio Clínico: |_|_|_|_|

Código de Identificación del Sujeto: |_|_|_|_| (Número de Inclusión)

TRATAMIENTO CONCOMITANTE
28. ¿Se registraron tratamientos concomitantes durante los 28 días posteriores a la vacunación? Si ₁ No ₂

(En caso de respuesta negativa marque "No" y deje la tabla en blanco)

No.	Fármaco	Motivo de indicación			Frecuencia	Unidad	Fecha de inicio	Fecha de terminación	Continúa al final del período
		Tratar EA	Profilaxis EA	Otro (especifique)					
1		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
2		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
3		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
4		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
5		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
6		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
7		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
8		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
9		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
10		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
11		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
12		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
13		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂

Tratar EA: Se completa con el número del evento adverso. Este número se localiza en la fila donde se registra el EA. **Profilaxis EA:** Se marca para aquellos tratamientos que se indican o administran para evitar EA. **Unidad:** 1. µg; 2. mg; 3. G; 4. MU; 5. UA; 6. mL; 7. Otros: _____; 8. Otros: _____; 9. Otros: _____

Frecuencia: 1. Diario; 2. Dos veces x semana; 3. Tres veces x semana; 4. c/2 horas; 5. c/3 horas; 6. c/4 horas; 7. c/6 horas; 8. c/8 horas; 9. c/12 horas; 10. Otros: _____; 11. Otros: _____; 12. Otros: _____

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	91 de 108
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

Sitio Clínico: |_|_|_|_|

Código de Identificación del Sujeto: |_|_|_|_| (Número de Inclusión)

TRATAMIENTO CONCOMITANTE

No.	Fármaco	Motivo de indicación			Frecuencia	Unidad	Fecha de inicio	Fecha de terminación	Continúa al final del período
		Tratar EA	Profilaxis EA	Otro (especifique)					
14		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
15		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
16		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
17		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
18		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
19		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
20		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
21		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
22		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
23		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
24		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
25		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
26		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2

Tratar EA: Se completa con el número del evento adverso. Este número se localiza en la fila donde se registra el EA. **Profilaxis EA:** Se marca para aquellos tratamientos que se indican o administran para evitar EA. **Unidad:** 1. µg; 2. mg; 3. G; 4. MU; 5. UA; 6. mL; 7. Otros: _____; 8. Otros: _____; 9. Otros: _____
Frecuencia: 1. Diario; 2. Dos veces x semana; 3. Tres veces x semana; 4. c/2 horas; 5. c/3 horas; 6. c/4 horas; 7. c/6 horas; 8. c/8 horas; 9. c/12 horas; 10. Otros: _____; 11. Otros: _____; 12. Otros: _____

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	92 de 108
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

Sitio Clínico:|_|_|_|_|

Código de Identificación del Sujeto: |_|_|_|_|
(Número de Inclusión)**TOMA DE MUESTRAS**
DÍA 7**29. ¿Al sujeto se le realizó toma de muestra para laboratorio de inmunología?**Si ₁ Fecha: |_|_|/|_|_|/|_|_| (dd/mm/aa) Hora: |_|_|:|_|_| No ₂

Determinación Inmunológica	Resultado
Niveles de IgG anti-RBD	
% inhibición RBD:ACE2	

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	93 de 108
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

Sitio Clínico:|_|_|_|_|

Código de Identificación del Sujeto: |_|_|_|_|
(Número de Inclusión)

**TOMA DE MUESTRAS
DÍA 14**

30. ¿Al sujeto se le realizó toma de muestra para laboratorio de inmunología?

Si ₁ Fecha: |_|_|/|_|_|/|_|_| (dd/mm/aa) Hora: |_|_|:|_|_| No ₂

Determinación Inmunológica	Resultado
Niveles de IgG anti-RBD	
% inhibición RBD:ACE2	
Títulos Ac. neutralizantes	

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	94 de 108
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

Sitio Clínico: |_|_|_|_|

Código de Identificación del Sujeto: |_|_|_|_| (Número de Inclusión)

TOMA DE MUESTRAS Y DETERMINACIONES DE LABORATORIO
DÍA 28

 31. ¿Al sujeto se le realizó toma de muestra para lab. clínico? Si ₁ Fecha: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_| (dd/mm/aa) No ₂

 32. ¿Al sujeto se le realizó toma de muestra para laboratorio de inmunología? Si ₁ Fecha: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_| (dd/mm/aa) No ₂

Determinación Clínica	Resultado
Hemoglobina	_ _ _ g/L
Hematocrito	_ _ . _ %
Conteo de Plaquetas	_ _ _ x10 ⁹ /L
Recuento de leucocitos	_ _ . _ x10 ⁹ /L
Neutrófilos	_ _ . _ %
Linfocitos	_ _ . _ %
Monocitos	_ _ . _ %
Eosinófilos	_ _ . _ %
Basófilos	_ _ . _ %

Determinación Clínica	Resultado
Glucosa	_ _ . _ _ mmol/L
Creatinina	_ _ _ μmol/L
ASAT	_ _ _ U/L
ALAT	_ _ _ U/L

Determinación Inmunológica	Resultado
Niveles de IgG anti-RBD	
% Inhibición RBD:ACE2	

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (dd/mm/aa)	95 de 108
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (dd/mm/aa)	

INTERRUPCIÓN DEL ESTUDIO

Este acápite se completará para todos los sujetos incluidos en el estudio.

- Para los sujetos que cumplen algún criterio de interrupción, completar la pregunta 33 con "Si"; seleccione la(s) causa(s) y pase a completar el acápite de "Conclusión del Estudio"

33. ¿El sujeto interrumpió el estudio? Si ₁ No. ₂

(En caso de respuesta positiva, marque la categoría más adecuada)

Criterios de Interrupción	Si	No
1- Abandono voluntario.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
2- Aparición de evento adverso grave con relación de causalidad.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
3- Sujeto que en cualquier momento del estudio sea PCR positivo a SARS-CoV-2	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
4- Decisión del investigador clínico, basado en cambios en el estado clínico del paciente que justifiquen detener la participación del voluntario en el ensayo clínico.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
5- Fallecimiento del sujeto	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
6- Otras: Especifique: _____	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO

Indique la fecha de conclusión del estudio para este sujeto.

Fecha: |_|_|/|_|_|/|_|_| (dd/mm/aa)

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	96 de 108
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

ANEXO IV: DIARIO DE EVENTOS ADVERSOS.
Título abreviado del estudio: _____

Sitio clínico: _____

Nombre del sujeto: _____

El objetivo de este documento es que Ud. recoja todos aquellos eventos que aparezcan después de la dosis recibida.

Como eventos entendemos molestias en el sitio de la inyección o sensaciones de malestar general.

En este documento haremos referencia a algunos eventos que usted vigilará para informar a su médico en la próxima consulta. Si aparece algún evento de los solicitados complete en que momento comenzó y desapareció; si la aparición de este evento afectó sus actividades diarias y si necesitó de algún medicamento. Toda la información que nos ofrezca será de mucha utilidad.

Solo queremos ofrecerle una herramienta que le ayude a recordar cómo se sintió en ese tiempo que el médico no estuvo a su lado. Este documento preséntelo en cada consulta.

Gracias por su cooperación.

Descripción del	Inicio Fecha / Hora	Final Fecha / Hora	Relación con actividad	Necesitó Medicamento	Nombre del medicamento
Dolor en el sitio de la vacunación			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Enrojecimiento en el sitio de la vacunación			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Inflamación del sitio de la vacunación			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Induración del sitio de la vacunación			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	

Calor en el sitio de la vacunación			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Fiebre <i>(refiera la temperatura tomada con termómetro)</i>			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Malestar general			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Descripción del	Inicio Fecha / Hora	Final Fecha / Hora	Relación con actividad	Necesitó Medicamento	Nombre del medicamento
			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	

			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
			<input type="checkbox"/> No interfiere <input type="checkbox"/> Interfiere <input type="checkbox"/> Impide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	

ANEXO V: TARJETA DE IDENTIFICACIÓN DEL SUJETO EN ENSAYOS CLÍNICOS.

 TARJETA DE IDENTIFICACIÓN SUJETO EN ENSAYO CLÍNICO	 Estudio SOBERANA 01B
<p style="text-align: center;">Estudio SOBERANA 01B</p> <p style="text-align: center;">Candidato Vacunal Profiláctico anti SARS-CoV-2</p> <p>Nombre:</p> <hr/> <p>Municipio de residencia:</p> <hr/> <p>Institución de salud donde se vacunó:</p> <hr/> <p>En caso de urgencias o dudas comunicarse al: <u>7830-5553 / 7846-1146</u></p>	<p style="text-align: center;">Cumplimiento del tratamiento:</p> <p>Fecha vacunación:</p> <hr/> <p>Firma y Cuño médico que certifica:</p> <hr/>

ANEXO VI: ALGORITMO DE RELACIÓN DE CAUSALIDAD.

Evaluación de la causalidad de los eventos adversos

1. Asegúrese del diagnóstico correcto del evento adverso:

Elabore la pregunta sobre causalidad (*seleccione la respuesta*):

¿La vacunación _____ causó _____ ?

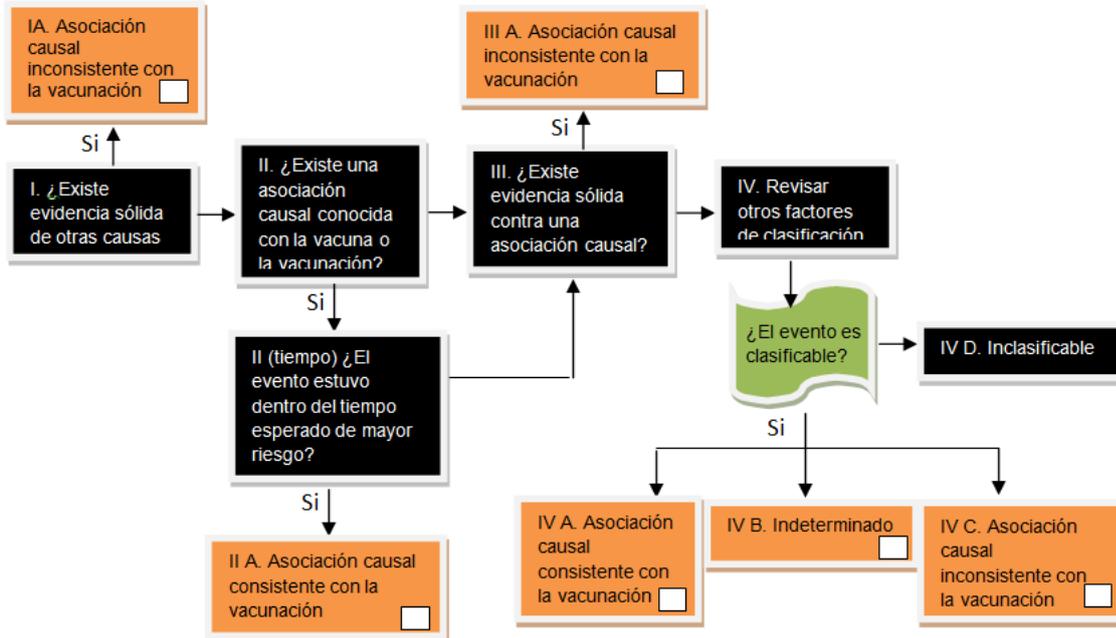
(*Producto en investigación, vacuna del esquema, concomitancia*).

2. Marcar con todas las casillas que correspondan:

I. ¿Existe evidencia sólida de otras causas?	S	N	NS	NA	Observaciones
¿El examen clínico o las pruebas de laboratorio realizadas al paciente confirmaron otra causa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
II. ¿Existe una asociación causal conocida con la vacuna o la vacunación?					
<i>Producto(s) de la vacuna</i>					
¿Existe evidencia en la literatura de que esta vacuna o vacunas puedan causar el evento reportado incluso si se administran correctamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿Hubo alguna prueba específica que haya demostrado el rol causal de la vacuna o cualquiera de sus componentes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Error en la vacunación (error programático)</i>					
¿Hubo un error al momento de dar o no cumplir con las recomendaciones para el uso de la vacuna (por ejemplo, utilizar más allá de la fecha de vencimiento, receptor incorrecto, etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿La vacuna (o alguno de sus componentes) se administró de forma no esterilizada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿La condición física de la vacuna (por ejemplo, color, turbidez, presencia de sustancias foráneas, etc.) era anormal al momento de su administración?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿Hubo un error por parte del vacunador al momento de la constitución/preparación de la vacuna (por ejemplo, producto incorrecto, diluyente incorrecto, mezclado inadecuado, llenado de jeringa inapropiada, etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿Hubo un error en la manipulación de la vacuna (por ejemplo, se interrumpió la cadena de frío durante el transporte, almacenamiento y/o sesión de inmunización, etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿La vacuna se administró incorrectamente (por ejemplo, dosis incorrecta, sitio o vía de administración incorrecto; tamaño de la aguja incorrecto, etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Ansiedad por la inmunización</i>					
¿El evento pudo haber sido causado por la ansiedad respecto a la vacunación (por ejemplo, trastorno vasovagal, hiperventilación o estrés)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
II (tiempo). Si la respuesta es "Sí" a cualquiera de las preguntas en la sección II, ¿el evento estuvo dentro del tiempo esperado de mayor riesgo?					
¿El evento ocurrió dentro de un tiempo apropiado después de la administración de la vacuna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
III. ¿Existe evidencia sólida contra una asociación causal?					
¿Existe evidencia sólida contra una asociación causal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
IV. Otros factores que califican para la clasificación					
¿El evento pudo haber ocurrido independientemente de la vacunación (tasa promedio)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿El evento pudo haber sido una manifestación de otra condición de salud?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿Ocurrió un evento comparable después de recibir una dosis previa de una vacuna similar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿Hubo exposición a un factor de riesgo potencial o toxina antes del evento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿Hubo enfermedad aguda antes del evento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿El evento había ocurrido en el pasado independientemente de la vacunación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿El paciente estuvo tomando algún medicamento antes de la vacunación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿Existe plausibilidad biológica de que la vacuna pudo haber causado el evento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

S: Sí; N: No; NS: No se sabe; NA: No aplica

3. Revisar todos los pasos y marcar con un todas las casillas que correspondan. (Algoritmo):



4. Clasificación. Marcar con un todas las casillas que correspondan:

	A. Asociación causal consistente con la vacunación	B. Indeterminado	C. Asociación causal inconsistente con la vacunación
Adecuada información disponible	<input type="checkbox"/> A1. Evento Relacionado con la vacuna (de acuerdo a la literatura publicada) <input type="checkbox"/> A2. Evento relacionado con un defecto en la calidad de la vacuna <input type="checkbox"/> A3. Evento relacionado con un error programático/Técnico <input type="checkbox"/> A4. Evento relacionado con las condiciones inherentes al vacunado	<input type="checkbox"/> B1*. La relación de temporalidad es consistente pero son insuficientes las evidencias para considerar la vacunación causa del evento (puede ser un nuevo evento a la vacuna) <input type="checkbox"/> B2. Factores de clasificación dan como resultado tendencias contradictorias respecto a consistencias e inconsistencias con la asociación causal con la inmunización.	<input type="checkbox"/> C. Coincidental Condición(es) subyacente(s) o emergente(s) o condición(es) causada(s) por la exposición a algo que no sea la vacuna
Información no disponible	D. No Clasificable <input type="checkbox"/> No se puede tener mayor información por lo que no puede ser clasificada en otra categoría		

*Potencial para investigación

Resumen de la clasificación:
 Con la evidencia disponible, podríamos concluir que la clasificación es:

Porque _____

ANEXO VII: DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS INMUNOLÓGICAS.

1) ELISA indirecto cuantitativo para anticuerpos tipo IgG específicos anti-RBD.

Las placas de microtitulación de 96 pocillos NUNC Maxisorp se recubrirán con 50 µL de RBD dímero a una concentración de 10 µg/mL en disolución reguladora carbonato-bicarbonato pH 9,6 y se incubarán 1 hora a 37°C en cámara húmeda. Al término se lavarán cinco veces con disolución reguladora de fosfatos pH 7,2 + Tween 20 0,05%. Posteriormente, se bloquearán los sitios no recubiertos empleando 100 µL de una disolución de bloqueo con BSA 1% durante 1 hora a 37°C en cámara húmeda. Luego de otro paso de lavado, como se describió previamente, se adicionará la curva estándar de 6 puntos a partir de la dilución 1/100 del suero estándar (200 U IgG/mL), así como las muestras en diluciones doble seriadas a partir de 1/100; todos ellos en disolución reguladora de fosfatos pH 7,2 + Tween 20 0,05% + BSA al 1% y en un volumen de 50 µL/pozo. Las placas se incubarán 1 hora a 37°C en cámara húmeda y serán lavadas nuevamente. A continuación, se adicionarán 50 µL de una dilución de anti-IgG humana conjugada a peroxidasa en disolución reguladora de fosfatos pH 7,2 + Tween 20 0,05% + BSA al 1% (1:5000) y se incubará durante 1 hora a 37°C en cámara húmeda. Luego de un último paso de lavado, se aplicarán 50 µL/pozo de la disolución sustrato para enzima peroxidasa. Se incubará a temperatura ambiente en la oscuridad durante 20 minutos y se detendrá la reacción con disolución de H₂SO₄ 2N, 50 µL/pozo. Se leerá la absorbancia a 450 nm en un lector de ELISA. Se calculará la concentración de IgG de cada muestra interpolando la señal de cada muestra en la curva estándar, ajustada con el modelo logistic-log de cuatro parámetros, y ajustando los resultados por los respectivos factores de dilución de la muestra. Para cada muestra se calculará el cociente entre la concentración calculada después de vacunar (Tx) respecto a la señal pre-inmune (T0). Se considerará seroconversión cuando: Concentración posvacunal / concentración preinmune \geq 4.

2) Fundamentación del método de ELISA de inhibición de la interacción RBD-ACE2.

Este método es un ensayo inmunoenzimático en fase sólida (ELISA), cuantitativo, de tipo indirecto, que persigue detectar la inhibición de la unión de una variante de la proteína RBD (fusionada a la región Fc de IgG de ratón, denominada RBD-Fcm) a una variante de la proteína ACE2 adsorbida a la fase sólida (dominio extracelular aa 18-740, fusionado a Fc humano, denominada A-740H). Posteriormente, la región Fc del RBD-Fcm es reconocida por un anticuerpo monoclonal anti-IgG murino conjugado a la enzima fosfatasa alcalina, y la interacción molecular es detectada mediante una reacción enzimática que emplea el sustrato pNPP, que desarrolla color, con un máximo de

absorción a 405 nm. Una menor intensidad del color en muestras que contienen RBD-Fcm mezclado con sueros de individuos vacunados con formulaciones que contienen el RBD, que a su vez se traduce en una menor absorbancia de la muestra a 405 nm, es indicativo de una inhibición de la unión de RBD-Fcm al ACE2 inmovilizado en la placa. Esto se deberá probablemente a la unión de los anticuerpos contenidos en el suero a la RBD-Fcm, y el consiguiente bloqueo de su unión al ACE2.

En este ensayo se utiliza como indicativo de máximo (100%) reconocimiento, pozos incubados con el RBD-Fcm, en ausencia de sueros inmunes. Como control negativo de inhibición se incluirá el suero preinmune del sujeto.

Denominación del reactivo y/o materias primas	Calidad	Firma/código	Lote
Leche desnatada en polvo	Reactivo comercial	Fluka/70166	BCL6784V
Conjugado anti-IgG humana-fosfatasa alcalina	Reactivo comercial	Sigma/A3188	059K6125V
Tween 20	Reactivo comercial	Merck/8170721000	K44512672340
pNPP	Reactivo comercial	N9389	059K-8209

Denominación de la solución y/o medios de cultivo	Condiciones de almacenamiento	Modo de preparar
Solución de lavado SSTF-T20 (0,05%)	TA	1mL de T20 se adiciona a 2 L de SSTF. La solución se homogeniza.
Solución de bloqueo (SSTF-T20 2% Leche)	Se prepara en el momento	2g de leche se adicionan a 100 mL de SSTF-T20. La solución se incuba en agitación hasta tornarse homogénea.
Solución de ensayo (SSTF-T20 0.2% Leche)	Se prepara en el momento	5 mL de solución de bloqueo se adicionan a 45 mL de SSTF-T20. La solución se homogeniza.
Solución tampón de recubrimiento (bicarbonato)	4°C	Pesar 1,59 g de Carbonato de Sodio y 2,93g de Bicarbonato de Sodio. Diluir en 900mL de agua. Ajustar pH a 9,6. Enrasar a 1 L, con agua.

Montaje de la técnica

Día 1

1. Recubra placa de microtitulación de 96 pozos-fondo plano con 50 µL de A-740H (5 µg/mL), en Solución Tampón de Recubrimiento. Incube en cámara húmeda durante toda la noche, a 4°C.

2. Prepare una solución de RBD-Fcm (40 ng/mL) en solución tampón de ensayo para las mezclas y dispensar 60 µL en viales rotulados.

Considerando que los lotes de RBD están en el orden de los mg/mL, se recomienda preparar una dilución intermedia a 5 µg/mL, para de esta tomar 40 µL por cada 5 mL de solución tampón de ensayo (40 ng/mL).

3. Preparar diluciones de cada uno de los sueros preinmunes e inmunes en solución de ensayo.

Para muestras aplicadas por duplicado seguir la siguiente tabla:

Dilución preparada	Dilución final	V origen (µL)	V solución de ensayo (µL)	Vfinal(µL)
A) 1/50	1/100	2 (de suero)	98	100

4. Mezcle 60 µL de las diluciones de suero con 60 µL de RBD-Fcm; quedan tanto los sueros como el RBD a la mitad de la concentración/dilución inicial. Para el control adicional de máximo reconocimiento, mezcle igual volumen de RBD-Fcm 40 ng/ml y solución de ensayo, para obtener una concentración final de 20 ng/mL.

5. Pre-incube las mezclas toda la noche a 4 °C.

Día 2

6. Lave las placas con Solución Salina Tamponada con Fosfatos (SSTF)/T20 0,05% (SSTF-T).

7. Bloquee con 200 µL de SSTF-T-leche al 2% (solución de bloqueo). Incube durante 1h a 37°C en cámara húmeda.

8. Lave una vez, con SSTF-T.

9. Aplique 50 µL de las mezclas por duplicado. Incube en cámara húmeda 2h a 37°C.

10. Lave tres veces con 200 µL de SSTF-T.

11. Añada 50 µL de conjugado anti ratón IgG (gamma chain specific)-Fosfatasa alcalina (diluido 1/1000, en solución de ensayo). Incube en cámara húmeda 1 h a 37°C.

12. Lave tres veces con 200 µL de SSTF-T.

13. Añada 50 µL de solución sustrato pNPP (1mg/mL) en tampón dietanolamina. Incube 30 min a temperatura ambiente y en la oscuridad.

14. Mida absorbancia a 405nm, en un lector de ELISA.

Interpretación de los resultados

Calcule el porcentaje de inhibición, según la siguiente fórmula:

$$\text{Inhibición (\%)} = (1 - (A_{405 \text{ nm mezclas}} / A_{405 \text{ nm RBD20 ng/mL}})) \times 100$$

En el caso de obtener inhibiciones superiores al 30% a dilución de suero 1/100, se evaluarán las muestras usando diluciones mayores (1/400, 1/1000 y 1/4000)

Criterio de validez del ensayo

El ensayo es Válido si:

1. El porcentaje de inhibición para un preinmune de referencia (control negativo) es menor que 10%.
2. El porcentaje de inhibición de un suero de referencia positivo (control positivo) es mayor al 30%.
3. Si el valor de A 405nm de RBD-Fcm está entre 0,8-1,3 unidades de DO.
4. El control de conjugado es inferior a 0,2.

Nota: Preparación de la muestra

Realice diluciones de los sueros inmunes a partir de 1/50. Las diluciones se prepararán en SSTF/T20-Leche, al 0,2% (solución de ensayo).

3) Descripción del ensayo de neutralización viral.

1- Preparación del medio MEM Suplementado:

Añadir al medio MEM, 2 % de suero fetal bovino (SFB), 25 mM/mL de L-glutamina, 2 µg/mL de bicarbonato, 80 µg/mL de gentamicina y 5 µg/mL de anfotericin B.

2- Hacer diluciones en base 2 del suero a evaluar diluido 1/10:

A un vial con 180 µL de medio agregar 20 µL del suero problema (dilución 1:10). A partir del segundo pozo de una placa de 96 pocillos, dispensar 50 µL de medio MEM suplementado. Añadir al primer pozo de la placa 100 µL de la dilución 1/10 y transferir 50 µL al siguiente pocillo y así sucesivamente hasta la dilución 1:2560. Homogeneizar cinco veces cada dilución antes de transferir 50 µL al pozo siguiente. Desechar los 50 µL sobrantes de la última dilución. Cada dilución se realizará por duplicado.

3- Preparar la suspensión viral:

Realizar una dilución que en medio MEM suplementado contenga 100 T_{ICD50} en 50 µL.

4- Retar las diferentes diluciones del suero con el virus:

Añadir 50 µL de las 100 T_{ICD50} del virus a todos los pocillos con los sueros problemas.

Homogeneizar la mezcla virus-suero mediante un ligero movimiento giratorio durante aproximadamente 30 segundos.

Incubar la placa con la mezcla virus-suero durante 1 hora a 37°C con atmosfera de 5% de CO₂.

5- Incubar la mezcla virus-suero con las células Vero E6:

Terminado el tiempo de incubación, desechar el medio de la placa de 96 pozos que contiene las células Vero E6, cultivadas por 24 horas a una concentración de 10.000 células por pozo.

Transferir 100 µL de la mezcla virus-suero a los pozos correspondientes en la placa con la monocapa de Vero E6.

Incubar durante 1 hora a 37° C en atmósfera húmeda con 5% de CO₂.

Transcurrido este tiempo agregar a cada pozo 50 µL de medio MEM según acápite 1, sin SFB, e incubar a 37°C en atmósfera húmeda con 5% de CO₂ durante 4 días.

Observar diariamente la placa en microscopio invertido.

6- Controles del ensayo:

Control viral: Preparar diluciones seriadas en base 10 a partir de la suspensión viral con 100 T_{ICD50} que contengan: diez, una y cero T_{ICD50}. Adicionar en la placa dos réplicas de las 100 T_{ICD50} y sus diluciones.

Control celular: A seis pozos de la placa no se le añadirá la mezcla virus-suero, y se le adicionará 50 µL de medio.

Control del suero: Agregar en cada placa dos réplicas de un control de suero positivo conocido.

7- Interpretación de los resultados:

Ensayo colorimétrico utilizando Rojo Neutro.

- ✓ Eliminar el sobrenadante de la placa y se añade 100 µL de solución de sales balanceadas pH 7,2 (PBS) que contiene 0,02% de rojo a cada pozo.
- ✓ Incubar una hora a temperatura ambiente y posteriormente deseche la solución de rojo neutro.
- ✓ Lavar la monocapa de células dos veces con PBS estéril que contiene 0,05% Tween 20.
- ✓ Adicionar 100 µL de la solución de lisis (50 parte de etanol absoluto, 49 parte de agua ultrapura y una parte de ácido acético glacial) a cada pozo.
- ✓ Incubar la placa durante 15 minutos a temperatura ambiente y leer con un espectrofotómetro a 540 nm.

Lectura por el método colorimétrico: Se considera como título de neutralización, la mayor dilución del suero evaluado con un valor de densidad óptica mayor que el valor de corte. El valor de corte se calcula como el promedio de los valores de la densidad óptica de los pozos del control celular dividido por dos.

Validación de los resultados

- ✓ Controles celulares: Con valores de densidad óptica donde se aprecia coloración que demuestra la monocapa íntegra.
- ✓ Control viral: Con valores de densidad óptica inferiores al valor de corte.

Control del suero: Con valores de densidad óptica superior hasta la dilución que se corresponde con su título neutralizante.

La determinación de los niveles de IgG específicos anti-RBD, se determinará por un ELISA indirecto, cuantitativo en el Laboratorio de Inmunología Clínica de la Dirección de Investigaciones del Instituto Finlay de Vacunas. Los resultados se expresarán como concentración de anticuerpos IgG anti-RBD, determinado con una curva de calibración de 6 puntos a partir de un suero estándar de 200 U IgG/mL. Se considera que un suero seroconvierte si: Concentración posvacunal/concentración preinmune ≥ 4 .

El % de inhibición de la interacción entre el RBD con su receptor ACE2, por los anticuerpos anti-RBD presentes en la muestra, se determinará en el Centro de Inmunología Molecular.

La determinación del título neutralizante del suero, se realizará mediante el ensayo de neutralización viral, medido por el efecto citopático sobre células VERO, y este será realizado en el Centro de Investigaciones de la Defensa Civil, pues es el único laboratorio en el país que cuenta con el laboratorio de nivel de seguridad 3.