



DIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS & EVALUACIÓN DE IMPACTO

INFORME FINAL 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

IFV/COR/07

RPCEC 00000349

Marzo 2021

Dirección de Investigaciones Clínicas y Evaluación de Impacto
Calle 21 entre 198 y 200, Atabey, Playa, P.O. Box 16042
La Habana, Cuba; C.P. 11600
Telef: (537) 2717822 / 2717809 / 2717925 FAX: (537) 273-6471

RESUMEN

Se realizó un ensayo clínico Fase I, abierto, adaptativo (criterio de parada por toxicidad inadmisibles, evaluación intermedia de inmunogenicidad, adición de otros criterios de evaluación determinado por eventos intercurrentes especificados), monocéntrico; diseñado para evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad de una dosis del candidato vacunal FINLAY-FR-1A en convalecientes de COVID-19.

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.

Población: Se incluyeron 30 ciudadanos cubanos, adultos, de ambos sexos, en edades comprendidas entre los 19-59 años de edad, convalecientes de COVID-19, que otorgaron su consentimiento de participación y que cumplieron con los criterios de selección.

Los 30 voluntarios que participaron en el estudio se distribuyeron en tres estratos, 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, detectados mediante pruebas serológicas de anticuerpos IgG y con PCR negativos.

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

Los eventos adversos fueron evaluados durante 3 horas de observación posterior a la inmunización en el sitio clínico y seguidamente se realizó vigilancia activa y pasiva con seguimiento ambulatorio hasta los 28 días posteriores. La exploración de la inmunogenicidad fue a través de la determinación de los niveles de anticuerpos específicos anti-RBD, la inhibición in vitro de la unión del RBD a su receptor ACE2 (previo a la vacunación y a los 7, 14 y 28 días después de la vacunación) y la neutralización viral (previo a la vacunación y a los 14 días).

Variable principal: Se evaluó 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).

Variable de inmunogenicidad: La inducción de anticuerpos específicos contra el RBD. Se evaluó a los 7, 14 y 28 días de la vacunación. Se consideró como Respuesta Inmune satisfactoria, 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 inhibitorios mayor al 70% de la unión RBD con ACE2.

Resultados más importantes: Durante este estudio se demostró que el Producto en Investigación era seguro y bien tolerado. Las reacciones adversas fueron escasas (20%); predominando las locales y de intensidad moderada. El 86,67% de los sujetos evaluados alcanzaron elevados niveles de anticuerpos inhibitorios de la unión in-vitro del RBD con su receptor ACE2, superior al panel de suero de convalecientes. El 80% de los participantes con títulos iguales o mayores a 1:160 mediante la prueba de oro de neutralización viral, umbral que se ha considerado como protector. Además, se evidenció la correlación entre la concentración de anticuerpos y su funcionalidad, respecto a la prueba convencional de neutralización viral.

TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACIÓN GENERAL.....	5
2. LISTA DE DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS	8
3. ÉTICA.....	9
4. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA.....	12
5. INTRODUCCIÓN	13
6. OBJETIVOS	14
7. CONCEPCIÓN GENERAL	15
8. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS.....	17
9. TRATAMIENTO.....	19
10. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD.....	22
11. MÉTODOS ESTADÍSTICOS	32
12. RECOLECCIÓN Y MANEJO DE DATOS.....	38
13. SUJETOS PARTICIPANTES.....	39
14. RESULTADOS DE INMUNOGENICIDAD (EFICACIA)	40
15. RESULTADOS DE SEGURIDAD. EVENTOS ADVERSOS.....	43
16. ANÁLISIS BENEFICIO-RIESGO	45
17. TABLAS Y FIGURAS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO	46
18. CONCLUSIONES	82
19. CALENDARIO GENERAL.....	83
20. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS	84
21. ASEGURAMIENTO Y ASPECTOS LEGALES.....	85
22. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88
23. ANEXOS.....	89

1. 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”.

Nombre del medicamento:

FINLAY-FR-1A (Vacuna basada en RBD dimérico del virus SARS-CoV-2 en gel de hidróxido de aluminio).

Indicación:

Vacuna profiláctica contra COVID-19.

Título abreviado:

SOBERANA 01B.

Código de identificación del protocolo:

IFV/COR/07.

Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos:

00000349.

Fase de investigación:

Fase I.

Centro Promotor:

Instituto Finlay de Vacunas (IFV).

Fecha de inicio del ensayo:

9 de enero de 2021.

Fecha de terminación:

13 de febrero de 2021.

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.

Monitores (Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos):

Nombres y Apellidos	Teléfonos
MSc. Pedro Pablo Guerra Chaviano	72164207 / 72164220 / 72164221
Lic. Claudia Rodríguez Zamora	
Lic. Analeys R. Maceo Sinabele	
Lic. Anabel Amador González	

Consideraciones éticas generales de la investigación:

El protocolo de ensayo clínico se realizó 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 fue 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 fue informado permanentemente sobre la marcha del estudio y participó en sus etapas. El dictamen otorgado por el CEI, conjuntamente con la documentación del estudio, fue 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 comenzó el ensayo clínico.

Previo a la inclusión de los sujetos en el estudio, recibieron información relativa al estudio y al candidato vacunal con el objetivo de ofrecer su consentimiento de participación firmado y fechado. Se les entregó un duplicado del Formulario de Consentimiento para su conservación.

El Proceso de Reclutamiento tuvo en cuenta que se realizara con un ritmo de evaluación adecuado, con el objetivo de no exceder la cantidad de sujetos necesario.

Se creó un Comité Independiente de Monitoreo de Datos (CIMD), conformado acorde a las BPC, contando con el documento que avala su constitución y los procedimientos diseñados para su correcto funcionamiento. Este comité tuvo entre sus misiones el análisis y reporte de la seguridad asociada a cada dosis aplicada, para de esta forma mostrar las evidencias de seguridad del producto en investigación. También evaluaron los análisis de inmunogenicidad.

Toda la información individual relacionada con los sujetos durante el estudio, ha quedado debidamente custodiada por los responsables del ensayo, garantizando la confidencialidad. Toda la documentación generada durante el estudio fue archivada en el IHI .

Fecha de Preparación del Informe Final:

22 de marzo de 2021

Fecha de Terminación del Informe Final:

29 de marzo de 2021

2. LISTA DE DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS

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 pérdida del gusto del olfato, 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.

3. ÉTICA

3.1 Revisiones y Aprobaciones del protocolo del ensayo:

- Revisión y aprobación: Aseguramiento de la Calidad del Instituto Finlay de Vacunas.
- 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)

Previo al inicio del estudio, el protocolo fue evaluado por el CEI del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) (ANEXO 5). Este comité está conformado acorde a las BPC, contando con el documento que avala su constitución y los procedimientos normalizados de trabajo diseñados para su correcto funcionamiento. El comité fue informado permanentemente sobre la marcha del estudio y participó en sus etapas. El dictamen otorgado por el CEI, conjuntamente con la documentación del estudio, fue entregado al CECMED para su revisión y aprobación. Una vez obtenida la aprobación por el CECMED comenzó el ensayo clínico. Por otra parte, durante todo el estudio se realizaron visitas de auditoría por la Dirección de Aseguramiento de la Calidad del Instituto Finlay de Vacunas y del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, que velaron por el cumplimiento de las normas éticas.

Se creó un CIMD, conformado acorde a las BPC, contando con el documento que avala su constitución y los procedimientos diseñados para su correcto funcionamiento. Este comité tuvo entre sus misiones el análisis y reporte de la seguridad asociada a cada dosis aplicada, para de esta forma mostrar las evidencias de seguridad del producto en investigación. También evaluaron los análisis de inmunogenicidad.

3.2 Aspectos éticos en la conducción del ensayo:

Como ya señalamos, el protocolo de ensayo clínico se realizó de acuerdo a los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos, establecidos en la actualización de la Declaración de Helsinki en la 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

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.
- 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.

Justificación del diseño del estudio:

En el estudio se propuso un diseño adaptativo, donde se evaluó 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.

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, 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 seguridad y eficacia, se recomienda conducir estudios pequeños que exploren el candidato y sugieran su potencial beneficio, antes de llevar a cabo estudios en una cantidad mayor de sujetos.

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

En el estudio se estableció 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 realizó vigilancia por 3 horas. El sitio clínico contaba con un Carro de Paro y Stock de Urgencia y los eventos adversos se trataron según los protocolos de manejo y tratamiento en pacientes adultos.
- Durante los primeros 7 días postvacunación se vigilaron 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 realizó vigilancia pasiva y al 7mo día consulta presencial.
- Durante 28 días se vigilaron los eventos adversos no solicitados, en consultas presenciales (día 7, 14 y 28), así como a través de vigilancia pasiva.
- Durante 28 días se vigilaron los eventos adversos graves, aunque no se detectaron durante todo el estudio.
- Se habilitó un 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 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) CEI: Revisar y dictaminar el protocolo del ensayo y verificar el progreso del estudio.
- g) CIMD: Mantener la confidencialidad de la información generada en el estudio.
- h) CECMED: Salvaguardar la integridad de los sujetos a través de la revisión, aprobación y seguimiento del ensayo.

3.3 Información al sujeto y consentimiento:

El Investigador Clínico designado en el sitio clínico, informó a los sujetos del diseño del estudio, el candidato vacunal y sus antecedentes. Toda esta información fue proporcionada de forma oral y escrita, en términos sencillos y asequibles, con el objetivo de lograr su comprensión. También se les informó que en el caso excepcional de que sufriera algún daño como resultado directo del estudio, el Sistema Nacional de Salud garantizaría toda la atención médica necesaria y que se había conveniado con la Empresa de Seguros (ESEN), el tratamiento concebido en estos casos, mediante una póliza de seguro.

Además, le informó al sujeto que toda la información que se generara durante el estudio quedaría debidamente custodiada, de forma tal que se garantizaría la confidencialidad de sus datos personales, así como, que cualquier información que pudiera ser relevante durante su permanencia en el estudio le sería informada, así como que podría 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, decidieron libremente su participación en el estudio y firmaron el "Formulario de Consentimiento Informado" (ANEXO 4), conservando una copia de este documento.

4. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA

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 6)

5. INTRODUCCIÓN

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 (4,5,6,7).

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). 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, como internacionales (10,12,13).

Los convalecientes de infecciones clínicas, y los individuos con infecciones asintomáticas, diagnosticados por PCR o mediante estudios serológicos, constituyen una subpoblación que 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 sustentaron la propuesta de evaluación clínica, son los mismos que avalaron otros ensayos clínicos "Soberana". La evaluación preclínica del d-RBD como inmunógeno vacunal ha demostrado que es seguro mediante estudios toxicológicos; e inmunogénico en ratones y conejos. De igual forma el ensayo clínico Fase I "Soberana 01A" registrado con el código RPCEC00000338 demostró que este candidato presenta un perfil de seguridad satisfactorio y que es inmunogénico en individuos aparentemente sanos.

Por todo ello nos propusimos evaluar la seguridad y explorar la inmunogenicidad de una dosis de la vacuna FINLAY-FR-1A en convalecientes de COVID-19.

6. OBJETIVOS

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.

7. CONCEPCIÓN GENERAL

7.1 Diseño general del ensayo:

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

Población: Se incluyeron 30 ciudadanos cubanos, adultos, de ambos sexos, en edades comprendidas entre los 19-59 años de edad, que otorgaron su consentimiento de participación y que cumplieron 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 participaron en el estudio se distribuyeron en tres estratos, 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 evaluó 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).

Se consideró 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 inhibitorios de la unión RBD:ACE2 mayores al 70%.

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, fue subdividido en estratos definidos según antecedente clínico.

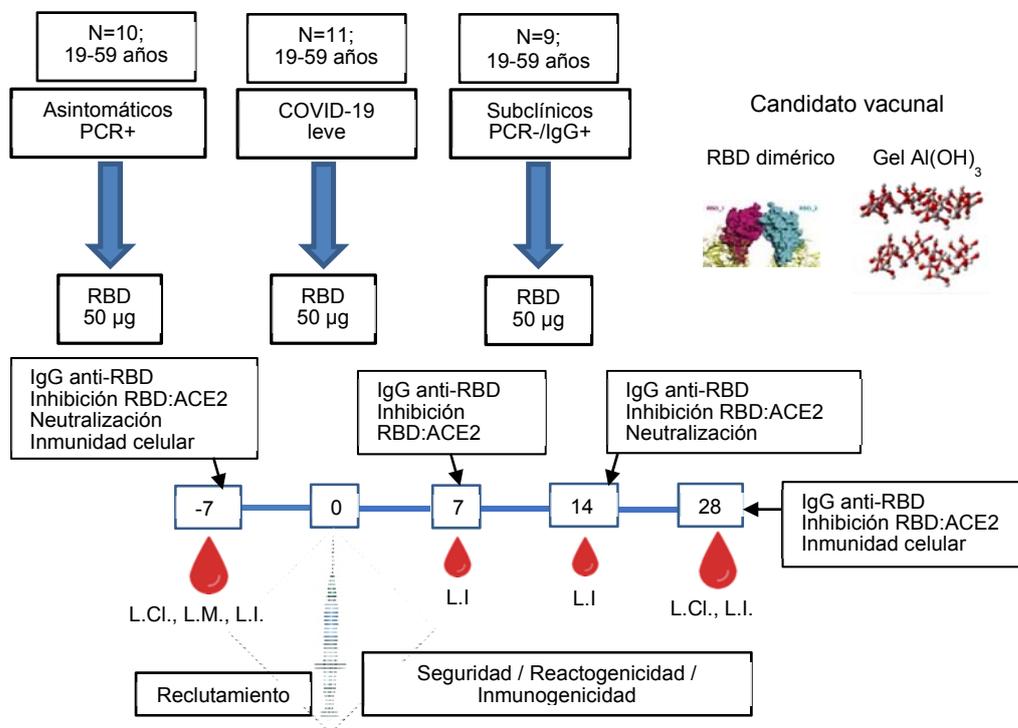


Fig. 1. Diseño del estudio

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

7.2 Discusión del diseño del ensayo:

Teniendo en cuenta la Fase del estudio, las características de la enfermedad y la población estudiada: convalecientes de COVID-19, se decidió que el estudio fuera abierto, no controlado. Además de las preocupaciones inherentes a la seguridad del candidato vacunal en este grupo de voluntarios, con los antecedentes antes mencionados, queríamos evaluar de forma rápida su

inmunogenicidad, para decidir el paso a nuevas fases de estudio clínico, con el objetivo de vacunar esta población, susceptible de re-infectarse con cuadros más severos.

7.3 Documentación:

Protocolo: Entregado a la autoridad regulatoria. Versión 1,1

Modificaciones al Protocolo: Anexo 2

Cuaderno de Recogida de Datos (CRD): Anexo 3

CIMD: Ver Anexo 5

8. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

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

8.1 Universo de estudio y criterios diagnósticos:

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.

8.2 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.

8.3 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, inmoferón, 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.

8.4 Criterios de Salida:

No se definen criterios de salida.

8.5 Criterios de Interrupción:

- 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-Decisión del investigador clínico, basado en cambios en el estado clínico del paciente .que justifiquen detener la participación del voluntario en el ensayo clínico.
- 5-Fallecimiento del sujeto.

9. TRATAMIENTO

9.1 Tratamiento administrado:

Se incluyó un solo grupo de tratamiento con el candidato vacunal FINLAY-FR-1A.

FINLAY-FR-1A: 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.

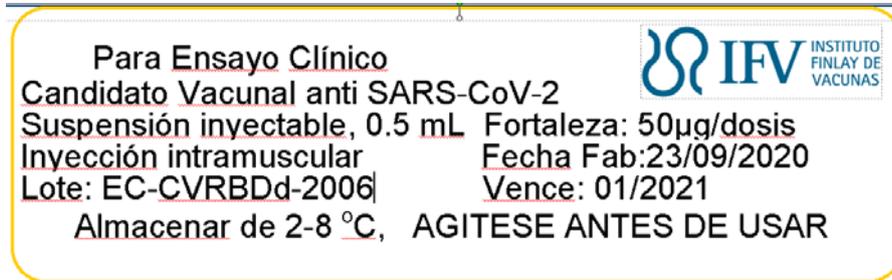
9.2 Identificación del producto:

Se empleó un solo lote del candidato vacunal FINLAY-FR-1A. Se caracteriza por ser una suspensión inyectable, 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 identificó con las etiquetas de producto terminado, teniendo en cuenta que es un estudio abierto.



Se usaron estuches de embalaje con capacidad para 20 bulbos. Los estuches de embalaje se identificaron con una etiqueta que identifica el envío como producto en ensayos clínicos.

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

Medidas para garantizar la seguridad en la manipulación de los productos:

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

Antes de administrar las vacunas se verificó la uniformidad de la suspensión. El proceso de administración del producto podrá ser verificado por un representante del CIMD.

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

Una vez concluida la vacunación, los bulbos utilizados fueron depositados en el estuche de embalaje, sellado con una etiqueta de “Producto Utilizado”, y trasladados a la Farmacia del IHI por 7 días a temperatura de 2-8°C, cuando fueron recogidos por el Promotor. La destrucción de los bulbos fue realizada por el promotor al finalizar el estudio.

9.3 Método de asignación a los tratamientos:

El estudio no fue aleatorizado. Se planificó la administración del 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 realizaría mediante un muestreo simple aleatorio, respecto a los sujetos evaluados que satisficieran los criterios de selección.

La cantidad de convalecientes que cumplieron con los criterios de selección no sobrepasaron los 30 planificados, por lo que no fue necesario implementar el método de selección planificado. La composición de los estratos quedó compuesta por 11 sujetos convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, 10 asintomáticos y 9 individuos con antecedentes de infecciones subclínicas (IgG anti-SARS-CoV-2 y PCR negativos).

Aunque se había pretendido que cada estrato estuviese conformado por 10 sujetos, el diseño no es estratificado, ni se consideró en el cálculo del tamaño muestral. Esta intención solo tenía el objetivo de explorar las evidencias de respuesta inmunológicas en los 3 subgrupos de sujetos

9.4 Cegamiento:

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

9.5 Selección de dosis:

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 usó una sola dosis teniendo en cuenta que los voluntarios del estudio se han puesto en contacto previamente con el SARS-CoV-2, y por lo tanto 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 empleó 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 empleamos en convalecientes; la documentación preclínica avala su seguridad.

9.6 Tratamiento concomitante:

La administración de medicamentos inmunomoduladores, fue un criterio de exclusión del estudio. Se registraron 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 fueron registrados en la Historia Clínica y el CRD (ANEXO 3) los medicamentos que el sujeto consumió durante el estudio.

9.7 Cumplimiento del tratamiento:

Una vez vacunados los sujetos, la enfermera vacunadora completaba el Registro de Administración Producto en Investigación, con la fecha y hora de la vacunación y la firma del sujeto como constancia de que recibió la vacuna, además, en la Historia Clínica quedaba reflejada la dosis y volumen aplicado, así como la zona anatómica de aplicación del producto. El estudio previó la administración de una dosis de 50 µg de d-RBD+ Gel de Hidróxido de Aluminio, vía IM, volumen 0,5 mL en la región deltoidea. El 100% de los sujetos recibieron la dosis planificada.

Durante el estudio no se detectaron eventos adversos graves, por lo que no fue necesario detener el ensayo. De igual forma no se interrumpió el estudio en ninguno de los sujetos participantes

10. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD

10.1 Mediciones de eficacia y seguridad:

La seguridad y reactogenicidad son los principales objetivos de un ensayo Fase I de vacunas preventivas. Definimos como 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 Evento Adverso Grave (EAG) 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.

Ahora bien, se considera como reacción adversa (RA) 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.

Un Evento Adverso Inesperado (EAI) es aquel de una naturaleza o gravedad inconsistente con la información disponible sobre el producto.

Eventos Adversos Solicitados:

Los Eventos Adversos Solicitados incluyeron 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 fueron vigilados de forma activa durante los 7 primeros días posteriores a la vacunación. Fueron registrados diariamente por el sujeto en el Diario de Eventos Adversos, y posteriormente descritos en la historia clínica por parte del médico.

Estos eventos fueron 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 reflejaron 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

:

Para la identificación de los eventos adversos locales se utilizó el siguiente algoritmo

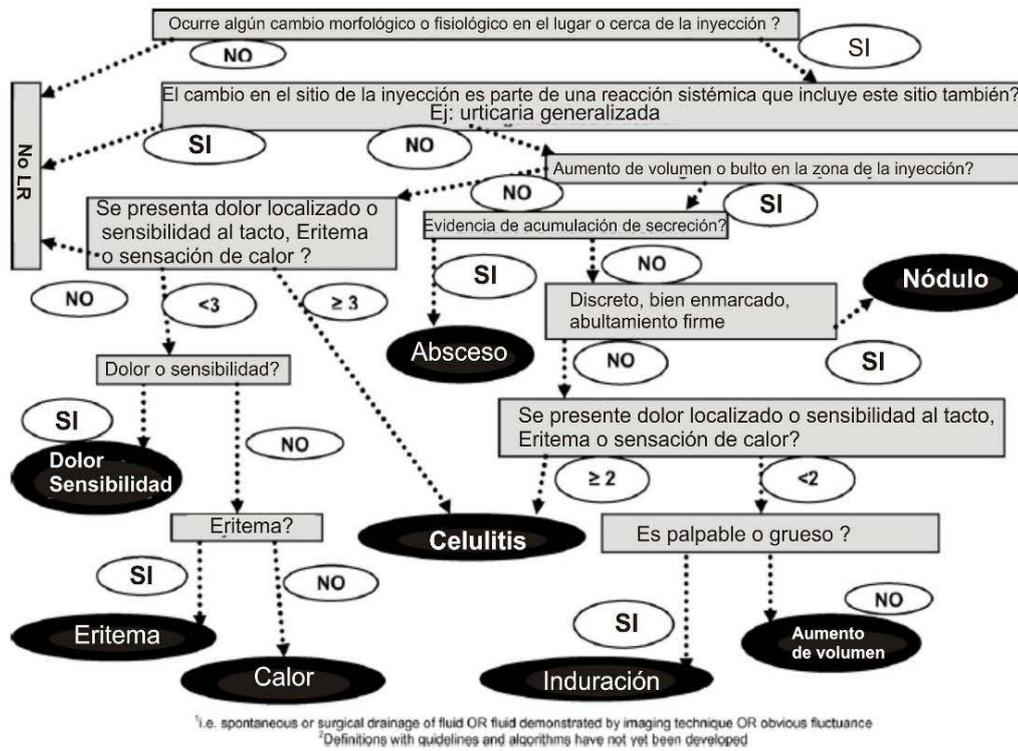


Fig. 2. Algoritmo para la identificación de los Eventos Adversos locales

Leyenda: LR: Reacción Local

Eventos Adversos sistémicos:

Se solicitaron 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 anotó la temperatura entre 37 y 37,9°C (Febrícula) en la Historia Clínica, pero al no considerarse evento adverso, no se registró en el Cuaderno de Recogida de Datos

Evaluación de los Eventos Adversos no solicitados:

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

La intensidad de cada uno de los eventos adversos no solicitados se evaluó 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 utilizaron 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 realizó 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 fueron 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 entregó al sujeto el Diario de Eventos Adversos para ser completado durante el tiempo que no esté bajo observación médica. El mismo fue 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, fueron recogidos en las Historias Clínicas. Los datos a completar en el CRD se realizaron 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.

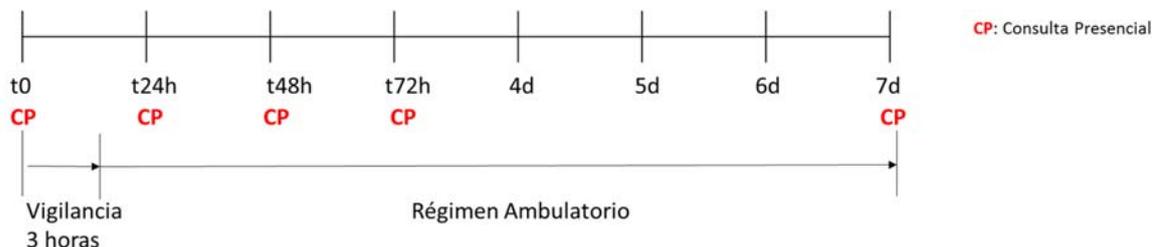


Fig. 3. Seguimiento médico durante los 7 primeros días

La vigilancia durante el resto del estudio contempló una consulta presencial el día 14 y 28 bajo régimen ambulatorio. La información generada en estas consultas será recogida en las Historias Clínicas habilitadas para el estudio y luego se registraron en el CRD en sus acápite correspondientes.

El Investigador Principal garantizó todos los recursos necesarios para tratar cualquier EA que pudiera producirse en las 3 primeras horas de vigilancia posterior a la vacunación, incluidos los EAG.

Los EA se registraron en términos de diagnóstico, cuando esto no fue posible, se expresaron como signos o síntomas.

Para cada evento adverso se recogieron 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 utilizaron 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:

Para la evaluación de la causalidad se recopiló 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 realizó teniendo en cuenta todos los elementos para su evaluación y analizada por una comisión integrada por el Investigador Principal, el médico que ha

seguido el caso, epidemiólogo, co-investigadores y el Promotor, utilizando el algoritmo de la OMS 2013.

La relación de causalidad se reportó en los siguientes términos:

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

Evaluación durante el tratamiento (hasta 28 días después de la vacunación):

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

Las consultas programadas se realizaron por los médicos designados y debidamente entrenados. A través del interrogatorio, examen físico y revisión del Diario de Eventos Adversos, se recogieron en cada consulta los datos relativos a la aparición y seguimiento de los eventos adversos. También se registraron la utilización de tratamiento concomitante y la verificación de los criterios de inclusión/exclusión o interrupción del ensayo.

Tabla 4. 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

10.1 Variables principales y criterio para evaluar la eficacia y seguridad:

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 define para cada evento presentado: tiempo de aparición, duración, intensidad, gravedad y desenlace (Tabla 5).

Tabla 5. 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**

Tabla 6. 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

10.2 Aseguramiento de la calidad:

Programa de Monitoreo y Auditorías a los Sitios del Ensayo:

El plan de monitorización y de auditorías al ensayo clínico, fue ejecutado por los monitores del CENCEC y por los auditores del CENCEC (ANEXO 9) y de la Dirección de Aseguramiento de la Calidad, del IFV.

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

En estas visitas se verificó 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 verificó el correcto llenado de los CRD y su concordancia con la información primaria contenida en las historias clínicas, se revisaron los consentimientos informados, entre otros aspectos relacionados con la investigación. Se realizó el inventario del producto y se revisó toda la documentación correspondiente a los vacunatorios y locales de tomas de muestras.

Se informó a las autoridades correspondientes sobre el ensayo. Se firmaron los convenios o contratos, entre las instituciones participantes antes del inicio del estudio.

Se realizó una reunión con todos los integrantes de la investigación para la discusión del protocolo y unificación de criterios y se impartió el Taller de Inicio, así como las visitas iniciales a todas las instituciones.

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

11. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

11.1 Plan de análisis estadístico:

No se introdujeron modificaciones al plan de análisis previsto.

Se distinguieron a priori 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 considerarían 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 considerarían 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 estudiaron las variables de seguridad y dentro de las variables de efecto las evaluaciones inmunológicas: anticuerpos específicos, % de inhibición RBD:ACE2 y anticuerpos neutralizantes. De forma descriptiva los resultados sobre activación de linfocitos T y B.

- “Población de Seguridad”: incluirá a todos los individuos vacunados.

A) Análisis exploratorio:

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

Todas las variables involucradas (de control, principales y secundarias) se estimaron 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 analizaron las interrupciones con distribuciones de frecuencia y se harían listados por causas.

B) Análisis confirmatorio:

Eventos adversos:

- ✓ Se estimó la frecuencia de individuos con eventos adversos graves relacionados con la administración de la vacuna y se calculó el IC 95% correspondiente. En caso de que la frecuencia sea muy baja o muy alta, se estimaría el IC usando el enfoque bayesiano.
- ✓ Se estimó la frecuencia de individuos con cada evento adverso.
- ✓ Se muestran las distribuciones de frecuencias de cada tipo de evento reportado (en caso necesario se recodificarán entidades comunes). Similar análisis con la intensidad, la duración, gravedad, resultado y relación de causalidad.

- ✓ Se evaluaría de manera iterativa el criterio de parada por toxicidad inadmisibile (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:

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

dónde:

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

c) Calcular la probabilidad de toxicidad inadmisibile:

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

d) Evaluar el criterio de decisión

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

Exámenes de laboratorio:

- Se realizaron 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 presentaron 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:

- Estimación del 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:

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

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

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)ⁱ:

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

- d) Calcular la probabilidad de RI satisfactoria (superior al 50%: tamaño de efecto aceptado por la FDA como evidencia de efecto inmunológico)ⁱ:

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

- e) Si a los 7 o 14 días la probabilidad de RI satisfactoria es elevada ($>0,90$), se emitiría 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 usarían 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 serían 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 detectaran discrepancias en los resultados de los dos análisis se reportaría y discutiría en el informe estadístico e informe final.

Los datos faltantes se manejarían de la siguiente forma:

1. Comparar la proporción de voluntarios que abandonan el estudio.
2. Siempre que los datos lo permitan, confeccionar gráficos de tipo Kaplan Meier para evaluar el patrón de abandonos.
3. Describir las razones de abandono.

Los valores faltantes en las variables principales de seguridad o inmunogenicidad serían considerados “*missing at random (MAR)*” y por tanto 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 llevaría a cabo en

adición al análisis primario MAR. Este análisis de sensibilidad incluiría 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 sería imputada por el peor caso posible

Análisis Beneficio-Riesgo:

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

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

Considerar 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 emplearon 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

11.2 Determinación del tamaño de la muestra:

Para satisfacer la hipótesis de seguridad del estudio de estimar una toxicidad grave consistente con la vacunación inferior al 5%, se calculó 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 evaluaron 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 propuso la inclusión de 30 sujetos (independientemente del estrato definido según antecedente clínico), con lo cual se podría estimar la proporción admitida con un intervalo de confianza de amplitud de 0,19. No se previó la adición de pérdidas considerando que la población de seguridad para dar respuesta al objetivo principal del estudio quedaría constituida por todos los sujetos que se administrasen la dosis planificada.

Se planificó la realización de 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 fuese superior al 5% ($\geq 0,90$).

12. RECOLECCIÓN Y MANEJO DE DATOS

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

Manejo de datos y procedimientos para conservar la información:

Cada CRD (ANEXO 3) contó con un duplicado. Una de las copias fue archivada por el Investigador Responsable en la Carpeta del Investigador habilitada en el sitio clínico y la otra recogida durante las visitas de Control de Calidad para su posterior introducción en el Sistema para el Manejo de Datos de Ensayos Clínicos. Se utilizó el Sistema Gestor para estudios clínicos "OpenClinica" en su versión Community.

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

13. SUJETOS PARTICIPANTES

13.1 Disposición de pacientes:

Se analizó la base de datos de convalecientes de COVID-19 del Instituto de Hematología e Inmunología y del Centro Nacional de Genética Médica, respecto a los criterios de selección, según se describe en el acápite 10 “Selección de los sujetos”, y teniendo en cuenta que los sujetos pertenecieran a las clasificaciones de convalecencia predefinidas para participar en el estudio: COVID leve, asintomáticos y con antecedentes de infecciones subclínicas detectados por estudios serológicos poblacionales.

De dicha base, se analizó especialmente la que incluía los municipios Plaza de la Revolución y Playa, quedando conformada por 122 convalecientes, de ella se identificaron 45 que cumplían con los criterios de selección y que estuvieron dispuestos a participar, aunque durante el reclutamiento acudieron solamente 40 de ellos. Fueron descartados 10 sujetos por diversas causas, en especial obesidad. Finalmente quedaron 30 sujetos: 11 con antecedentes de COVID leve, 10 asintomáticos y 9 individuos con antecedentes de infecciones subclínicas (IgG anti-SARS-CoV-2 positivo y PCR negativo), por lo que no fue necesario realizar muestreo simple aleatorio, ya que la cantidad total correspondía a lo planificado para el estudio.

Todos los participantes recibieron el tratamiento, acudieron a las consultas planificadas, y se les realizaron las determinaciones de laboratorio previstas. En general la participación de los sujetos incluidos en el estudio fue muy satisfactoria.

13.2 Desviaciones del protocolo:

Los análisis para evaluar seguridad y las pruebas planificadas para evaluar la inmunidad humoral se realizaron según lo planificado. Pendiente de procesar los resultados de la inmunidad celular.

Se incluyeron análisis con la variable de inmunogenicidad “Neutralización Molecular 50” o “Título Inhibitorio 50” (mVNT50) que es el valor que inhibe al 50% la interacción RBD:hACE2).

14. RESULTADOS DE INMUNOGENICIDAD (EFICACIA)

14.1 Grupos de datos analizados.

Se incluyen en este reporte los 30 sujetos considerados en la Fase I, distribuidos de la siguiente manera:

- D) Convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, según su historia clínica o la entrevista médica (N=11).
- E) Convalecientes de COVID-19 asintomáticos, con PCR positivo al ingreso, según su historia clínica o la entrevista médica (N=10).
- F) Individuos con antecedentes de infección subclínica (asintomáticos), detectados mediante pruebas serológicas de anticuerpos IgG y con PCR negativos (N=9).

Los análisis se realizan según el principio de intención de tratar definido en el protocolo, considerando a todos los sujetos que recibieron la dosis, en este caso, el 100% de los incluidos.

14.2 Demografía y otras características de línea base.

Las características demográficas se resumen en la **Tabla 7** según cada estrato evaluado y de manera global. Se muestran por estratos solo con el objetivo de caracterizar a los sujetos. De manera global, el 50% fueron del sexo femenino, el 53,3% de piel de color blanco, con una edad promedio de 41 años, oscilando entre 22 y 57 años. El IMC promedio fue de 25,4 kg/m² variando entre 18,7 y 29,7 kg/m².

El uso de algún tratamiento previo al inicio de la inmunización (**Tabla 8**) fue similar en los estratos (27,3%, 20% y 33,3%). La enfermedad de mayor frecuencia fue la HTA (7 casos).

De manera global y por estrato, los sujetos fueron incluidos aproximadamente a los 8 meses de haber estado de alta (los leves y asintomáticos) y de haber realizado la determinación de IgG (los sujetos con IgG positivos), **Tabla 9**, oscilando entre 4,7 y 10,1 meses.

14.3 Mediciones de Cumplimiento del Tratamiento.

El estudio previó la administración de una dosis de 50 µg de d-RBD+ Gel de Hidróxido de Aluminio, vía IM, volumen 0,5 mL en la región deltoidea. El 100% de los sujetos recibieron la dosis planificada.

14.4 Resultados de la Eficacia y Tabulaciones de los Datos de los sujetos individuales.

14.4.1 Análisis de la Eficacia.

Las variables previstas para evaluar la inmunogenicidad fueron a) seroconversión según concentración de anticuerpos específicos contra el RBD determinado por un ELISA cuantitativo, b) concentración de anticuerpos IgG específicos anti- RBD, c) Proporción de sujetos con niveles de

anticuerpos detectados en un ELISA cuantitativo, equivalente a una inhibición del 70% de la unión RBD con ACE2, d) título de anticuerpos neutralizantes y e) % de inhibición de ACE2. Se muestran además los resultados con f) neutralización molecular 50 (mVNT50).

En la **Tabla 10** se muestran los resultados relativos a la seroconversión según concentración de anticuerpos IgG en todos los tiempos evaluados. Como se puede apreciar, a partir de los 7 días, el intervalo de confianza para la muestra total se encuentra por encima del 30% (límite que establece la FDA como criterio de eficacia) y a partir de los 14 días para el estrato de los sujetos con enfermedad Leve. A los 28 días, se observó un 80% de sujetos con seroconversión de 4 veces o más la determinación inicial, con un intervalo de confianza por encima del 60%.

Sin embargo, la respuesta inmunológica considerada en el Protocolo incluía no solo la seroconversión, sino también la capacidad de inhibición superior al 70% (**Tabla 11**). En este caso, a partir de los 7 días, de manera global y para cada estrato, los intervalos de confianza son superiores al 30%; la probabilidad de respuesta inmunológica satisfactoria definida (superior al 50%) es de 0,998 y la de respuesta inmunológica no satisfactoria (inferior al 30%), es menor o igual a 0,01. A partir de los 14 días la respuesta inmunológica es superior al 50% en todos los estratos, excepto en los sujetos con infección subclínica (IgG positivos), donde es superior al 40%, (**Figura 4**).

La cinética en la concentración de anticuerpos se muestra en la **Tabla 12**. Se detecta un incremento significativo de la mediana respecto al tiempo 0, con la misma tendencia en los 3 estratos (**Figura 5-A**). No se detectan diferencias entre los estratos en ninguno de los tiempos considerados. A partir de los 14 días se observan concentraciones en un rango superior al del panel de convalecientes cubanos (**Figura 5-B**). El 86,7% de los sujetos superan la mediana observada en el Panel de convalecientes cubanos (N=47).

El índice de seroconversión (**Tabla 13**) muestra una mediana superior a 8 unidades a partir de los 14 días. A los 28 días la mediana es de 14,4. No se detectan diferencias entre los estratos.

La **Tabla 14** resume los resultados respecto a la respuesta según anticuerpos neutralizantes, al inicio y a los 14 días de administrado el candidato. No se detecta incremento en la proporción de sujetos con capacidad de neutralización; al inicio superior al 60% en los 3 estratos. Sin embargo, la magnitud de neutralización se incrementa significativamente, con medianas superiores al orden de 25 unidades de incremento (Razón T14/T0) en cada estrato y de 32 unidades de manera global. Respecto al panel de convalecientes cubanos, la MGT a los 14 días es 5,8 veces superior (625,8/107,7), **Figura 6-A**. Se incluyen también los resultados de considerar las No respuestas con valor de "2" lo que permite apreciar un incremento de 2,6 unidades respecto al panel de convalecientes (234,3/90,9), **Figura 6-B**.

El % de inhibición de la interacción RBD:ACE2 (**Tabla 15**) muestra un incremento significativo de los 7 días, con una mediana de inhibición superior al 90%. En los 3 estratos, el rango de valores de inhibición (percentil 25-75) se encuentra completamente por encima del rango observado en el panel de convalecientes cubanos, **Figura 7**.

Los resultados de la mVNT50 se muestran en la **Tabla 16**, **Figura 8**. Se detecta un incremento significativo, en este caso muy marcado en los 3 estratos de manera independiente (sin diferencias entre ellos) a partir de los 7 días de administrado el candidato, con rangos por encima del rango del panel de convalecientes cubanos.

Las correlaciones bivariadas entre las variables de inmunogenicidad a los 14 días se muestran en la **Tabla 17**. Se detectan correlaciones significativas entre todos los pares de variables, con coeficientes superiores a 0,7, excepto para el % de inhibición.

La **Tabla 18** resume la capacidad predictiva de todas las variables de Inmunogenicidad estudiadas respecto a la capacidad de neutralización (Título de anticuerpos superior a 100) a los 14 días. Todas las variables (Concentración de IgG, Índice de seroconversión, % de Inhibición y mVNT50) muestran capacidad predictiva significativa; la de menor capacidad es el % de inhibición. Se identifican los puntos de corte con cada una. Para la mVNT50 y concentración de anticuerpos IgG, la especificidad es del 100% y la sensibilidad superior al 90%, (**Figura 9**).

Con cada punto de corte identificado, se clasifican los sujetos y se estiman las medidas diagnóstico para la predicción de neutralización viral superior a 100 unidades (**Tabla 19**). Los mejores indicadores diagnósticos se observan con la mVNT50 (punto de corte 919), con un 96,7% de acuerdo observado y valores de sensibilidad y especificidad superiores al 95%, así como un 85,7% de valor predictivo negativo.

Se estiman similarmente las medidas de diagnóstico de las variables inmunológicas con los umbrales identificados, respecto a la respuesta inmunológica satisfactoria definida en el protocolo (**Tabla 20**). Es también en este caso la mVNT50 la variable de mayor capacidad predictiva, con un 90% de acuerdo global observado, sensibilidad del 88,5%, especificidad y VP positivo del 100% y valor predictivo negativo del 57%.

14.4.2 Temas Analíticos/Estadísticos.

La hipótesis de seguridad del estudio se pudo evaluar con el nivel de confianza previsto, así como también fue posible evaluar las evidencias de inmunogenicidad.

Se realizaron los análisis intermedios previstos por parte del Comité Independiente de Monitoreo de Datos (CIMD).

14.4.3 Manipulación de los abandonos y de datos perdidos.

Se describen en el reporte las características demográficas y de base de los 30 sujetos incluidos. No se realizó imputación a los datos faltantes.

14.4.4 Interacciones Medicamento-Enfermedad y Medicamento-Medicamento

Se resumen en la **Tabla 21** los medicamentos concomitantes. De manera global, 7 sujetos usaron algún tratamiento concomitante, 5 de ellos (71,4%) para tratar algún evento adverso. Se listan en la Tabla los medicamentos usados, así como el motivo de la indicación.

15. RESULTADOS DE SEGURIDAD. EVENTOS ADVERSOS

15.1 El grado de exposición.

El estudio estableció un tiempo de exposición al tratamiento de hasta 28 días (una administración).

15.2 Eventos Adversos.

15.2.1 Breve Resumen de los Eventos Adversos.

En la población de 30 sujetos, el 40% presentó algún evento adverso. Se presentaron un total de 20 eventos adversos en 12 sujetos (40%) de 10 tipos diferentes (2 locales local: dolor y eritema) y el resto de tipo sistémico. Consistentes con la vacunación se presentaron 7 eventos (35%) en 6 sujetos (20%). No se presentan eventos adversos graves relacionados. Se presentó un evento de HTA de intensidad severa consistente con la vacunación (por condiciones inherentes al vacunado) en un sujeto del estrato de IgG positivo de 1 hora de duración, que requirió uso de oxígeno (**Tabla 22**).

15.2.2 Análisis de los Eventos Adversos.

La **Tabla 22** resume las características globales relacionadas con la seguridad. No se presentan eventos adversos graves relacionados en ningún sujeto, lo cual permite dar respuesta a la hipótesis del estudio, con una probabilidad de toxicidad grave de 0,0322 y una probabilidad de superar la cota admisible del 5% de 0.2039.

La frecuencia de sujetos con cada evento adverso se resumió en la **Tabla 23**. Entre los solicitados, de tipo local, se reportaron 3 sujetos con dolor (10%) y 2 sujetos con eritema (6,7%), la mayoría de menos de 24 horas de duración, excepto 1 sujeto que refirió dolor local por 4 días. Entre los solicitados de tipo sistémico se presentaron malestar general y fiebre, en 1 sujeto cada uno, respectivamente. Entre los no solicitados el de mayor frecuencia fue la HTA en 7 sujetos (23,3%). La HTA al igual que otras enfermedades crónicas no constituyó criterios de exclusión, siempre y cuando estuvieran compensadas durante el reclutamiento. Dos de los 7 pacientes (28,5%) que reportaron HTA como

evento adverso, tenían antecedentes de HTA y tratamiento previo para tratarla. El sujeto cuya HTA fue clasificada como severa tenía antecedentes de HTA.

El número de EA por pacientes no fue mayor de 6 eventos (solo 1 sujeto con 6 eventos reportados: dolor, crisis migrañosa, HTA, Taquicardia sinusal, boca seca y escalofríos), con una media de 0,7 eventos por paciente. La **Figura 10** representa la frecuencia de sujetos con cada evento adverso consistente con la vacunación (3 eventos de dolor local, 2 eventos de eritema, 1 malestar general y 1 evento de hipertensión arterial).

La caracterización global de los eventos adversos se muestra en la **Tabla 24**. EL 77,8% de los eventos fueron Leves (3 eventos moderados: 2 dolores locales y 1 sujeto con HTA; 1 evento severo: HTA). El 38,9% de los eventos tuvieron causalidad consistente con la vacunación, el 100% de los eventos resultaron recuperados, el 27,8% fue de tipo sistémico y el 38,9% solicitado. El 30% aparece en la primera hora y el 50% aparece entre 60 minutos y 24 horas; el 80% de los eventos duraron menos de 48 horas, el 60% menos de 24 horas.

La **Tabla 25** describe la caracterización de cada evento adverso reportado.

La **Figura 11** representa la frecuencia de sujetos con cada evento adverso identificándolos según causalidad e Intensidad.

15.3 Evaluación del Laboratorio Clínico.

15.3.1 Evaluación de Cada Parámetro de Laboratorio.

La **Tabla 26** muestra el resultado de los exámenes complementarios. En cuanto a grupo y factor, más del 50% eran de grupo O y el 90% factor Rh negativo. El 100% de los sujetos tuvieron serología VDRL, prueba de VIH, Hepatitis B, Hepatitis C y PCR negativos, así como la prueba de embarazo en los casos en que procedió su realización. Respecto a los exámenes de laboratorio complementarios, se detecta una disminución estadísticamente significativa de la Hemoglobina, Hematocrito, Plaquetas, Leucocitos totales, Neutrófilos. Sin embargo, estos cambios son clínicamente irrelevantes, se encuentran en general dentro de los valores de referencia normales, salvo algunos sujetos de manera puntual (**Figura 12-A** a **Figura 12-E**). Por otro lado, la Glucosa muestra un incremento significativo en el tiempo (**Figura 12-J**); en este caso, cabe señalar que en el momento previo a la vacunación la mayoría de los sujetos tenían valores de Glucosa por debajo del valor de referencia normal. Probablemente esté relacionado con una extensión en el tiempo mayor a la planificada en la extracción de la muestra de suero en este tiempo y por lo tanto el tiempo en que estuvieron en ayunas, lo que no sucedió en tiempos ulteriores. Con el resto de los valores de laboratorio no se detectan cambios estadísticamente significativos en el tiempo.

16. ANÁLISIS BENEFICIO-RIESGO

Como medida de Balance Beneficio-Riesgo estaba prevista la estimación en cada grupo de los Factores de Bayes (FB) considerando:

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

Beneficio₃ = Proporción de individuos con anticuerpos neutralizantes por encima del umbral seleccionado (razón final/inicio=32).

Riesgo₁ = Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento.

Riesgo₂ = Eventos adversos severos relacionados con el tratamiento.

En la **Figura 13** se muestran las distribuciones de Beneficio y Riesgo para los 6 escenarios considerados (combinación de los 3 escenarios de beneficio y 2 escenarios de riesgo), así como el índice de Beneficio-Riesgo, siendo en todos los escenarios superior a 1, lo cual sugiere un balance favorable al beneficio. En los escenarios de Riesgo₁ el índice es mayor de 150 (incluso con el escenario de beneficio en función de la razón de neutralización-Escenario 5) indicando que el beneficio es más de 100 veces mayor que el riesgo de eventos adversos graves relacionados con la vacunación. En los escenarios de Riesgo₂ el índice es mayor de 15 indicando que el beneficio es más de 15 veces mayor que el riesgo de eventos adversos severos relacionados con la vacunación.

17. TABLAS Y FIGURAS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Tabla 7. Características demográficas

Características demográficas		Leves		Asintomáticos		IgG +		Total	
		Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%
N		11	100,0	10	100,0	9	100,0	30	100,0
Sexo	Femenino	7	63,6	3	30,0	5	55,6	15	50,0
	Masculino	4	36,4	7	70,0	4	44,4	15	50,0
Color de la piel	Blanca	8	72,7	5	50,0	3	33,3	16	53,3
	Negra	1	9,1	2	20,0	2	22,2	5	16,7
	Mestiza	2	18,2	3	30,0	4	44,4	9	30,0
Edad	Media (DE)	46,9 (8,8)		36,6 (10,4)		39,7 (14,0)		41,3 (11,6)	
	Mediana (RI)	48,0 (13,0)		33,0 (14,0)		40,0 (30,0)		41,5 (21,0)	
	(Mín; Max)	(30; 57)		(24; 55)		(22; 57)		(22; 57)	
Peso	Media (DE)	76,8 (14,6)		70,0 (12,0)		70,1 (13,2)		72,5 (13,3)	
	Mediana (RI)	75,0 (29,0)		71,0 (17,0)		71,0 (14,5)		71,0 (12,1)	
	(Mín; Max)	(55; 100)		(47; 90)		(46; 92)		(46; 100)	
Talla	Media (DE)	169,3 (12,5)		167,9 (8,2)		167,2 (10,7)		168,2 (10,4)	
	Mediana (RI)	163,0 (23,0)		169,0 (13,0)		164,0 (19,0)		166,0 (16,0)	
	(Mín; Max)	(153; 188)		(152; 177)		(154; 186)		(152; 188)	
IMC	Media (DE)	26,5 (1,9)		24,6 (2,8)		24,8 (3,4)		25,4 (2,8)	
	Mediana (RI)	26,0 (3,7)		24,4 (4,4)		26,4 (4,9)		25,6 (4,2)	
	(Mín; Max)	(23,5; 3,7)		(20,3; 29,7)		(18,7; 29,4)		(18,7; 29,7)	

Tabla 8. Tratamiento previo al inicio de la inmunización

Tratamiento previo		Leves		Asintomáticos		IgG +		Total	
		Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%
N		11	100,0	10	100,0	9	100,0	30	100,0
Con algún tratamiento	Sí	3	27,3	2	20,0	3	33,3	8	26,7
	No	8	72,7	8	80,0	6	66,7	22	73,3
Motivos de tratamiento	HTA	3	27,3	2	20,0	2	22,2	7	23,3
	Diabetes mellitus	1	9,1	1	10,0	--	--	2	6,7
	Alergia	--	--	--	--	1	11,1	1	3,3
	Glaucoma	1	9,1	--	--	--	--	1	3,3
	Hiperglicemia	1	9,1	--	--	--	--	1	3,3
	Hiperreactividad bronquial	1	9,1	--	--	--	--	1	3,3
HTA		Enalapril, Amlodipina, Furosemida, Hidroclorotiazida		Enalapril, Losartan		Enalapril, Hidroclorotiazida			
Diabetes Mellitus		Metformina		Metformina					
Alergia						Loratadina			
Glaucoma		Dorzolamida							
Hiperuricemia		Alopurinol							
Hiperreactividad bronquial		Dexclorferinamina							

Tabla 9. Tiempo entre la Inclusión y el Alta (o fecha de determinación de IgG+)

		Leves	Asintomáticos	IgG +	Total
N		11	10	9	30
Tiempo entre Inclusión y Alta o IgG+ (meses)	Media (DE)	8,4 (0,6)	7,8 (1,7)	7,9 (0,9)	8,0 (1,2)
	Mediana (RI)	8,5 (1,0)	8,2 (1,7)	8,2 (0,1)	8,2 (0,8)
	(Mín; Max)	(7,4; 9,4)	(4,7; 10,1)	(5,5; 8,3)	(4,7; 10,1)

Tabla 10. Respuesta de Seroconversión según Concentración de anticuerpos IgG anti-RBD

		Leves		Asintomáticos		IgG +		Total	
		Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%
N		11	100,0	10	100,0	9	100,0	30	100,0
T7	Sí	5	45,5	5	50,0	5	55,6	15	50,0
	No	6	54,5	5	50,0	4	44,4	15	50,0
	IC 95%	(16,7; 76,6)		(18,7; 81,3)		(21,2; 86,3)		(31,3; 68,7)	
T14	Sí	9	71,8	6	60,0	5	55,6	20	66,7
	No	2	15,8	4	40,0	4	44,4	10	33,3
	IC 95%	(48,2; 97,7)		(26,2; 87,8)		(21,2; 86,3)		(47,2; 82,7)	
T28	Sí	10	90,9	8	80,0	6	66,7	24	80,0
	No	1	9,1	2	20,0	3	33,3	6	20,0
	IC 95%	(58,7; 99,8)		(44,4; 97,5)		(29,9; 92,5)		(61,4; 92,3)	

Tabla 11. Respuesta Inmunológica Satisfactoria

		Leves		Asintomáticos		IgG +		Total	
		Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%
N		11	100,0	10	100,0	9	100,0	30	100,0
T7	Sí	8	72,7	9	90,0	6	66,7	23	76,7
	No	3	27,3	1	10,0	3	33,3	7	23,3
	IC 95%	(39,0; 93,9)		(55,5; 99,7)		(29,9; 92,5)		(57,7; 90,1)	
	$P(\theta > 0.50 / \text{datos})$	0,927		0,994		0,828		0,998	
	$P(\theta < 0.30 / \text{datos})$	0,002		4,72e-05		0,010		6,93e-08	
T14	Sí	10	90,9	9	90,0	7	77,8	26	86,7
	No	1	9,4	1	10,0	2	22,2	4	13,3
	IC 95%	(58,7; 99,8)		(55,5; 99,7)		(40,0; 97,2)		(69,3; 96,2)	
	$P(\theta > 0.50 / \text{datos})$	0,997		0,994		0,945		0,999	
	$P(\theta < 0.30 / \text{datos})$	1,54e-05		4,72e-05		0,002		6,13e-11	
T28	Sí	10	90,9	9	90,0	7	77,8	26	86,7
	No	1	9,4	1	10,0	2	22,2	4	13,3
	IC 95%	(58,7; 99,8)		(55,5; 99,7)		(40,0; 97,2)		(69,3; 96,2)	
	$P(\theta > 0.50 / \text{datos})$	0,997		0,994		0,945		0,999	
	$P(\theta < 0.30 / \text{datos})$	1,54e-05		4,72e-05		0,002		6,13e-11	

Fig. 4. Intervalos de confianza para la proporción de sujetos con Respuesta Inmune Satisfactoria

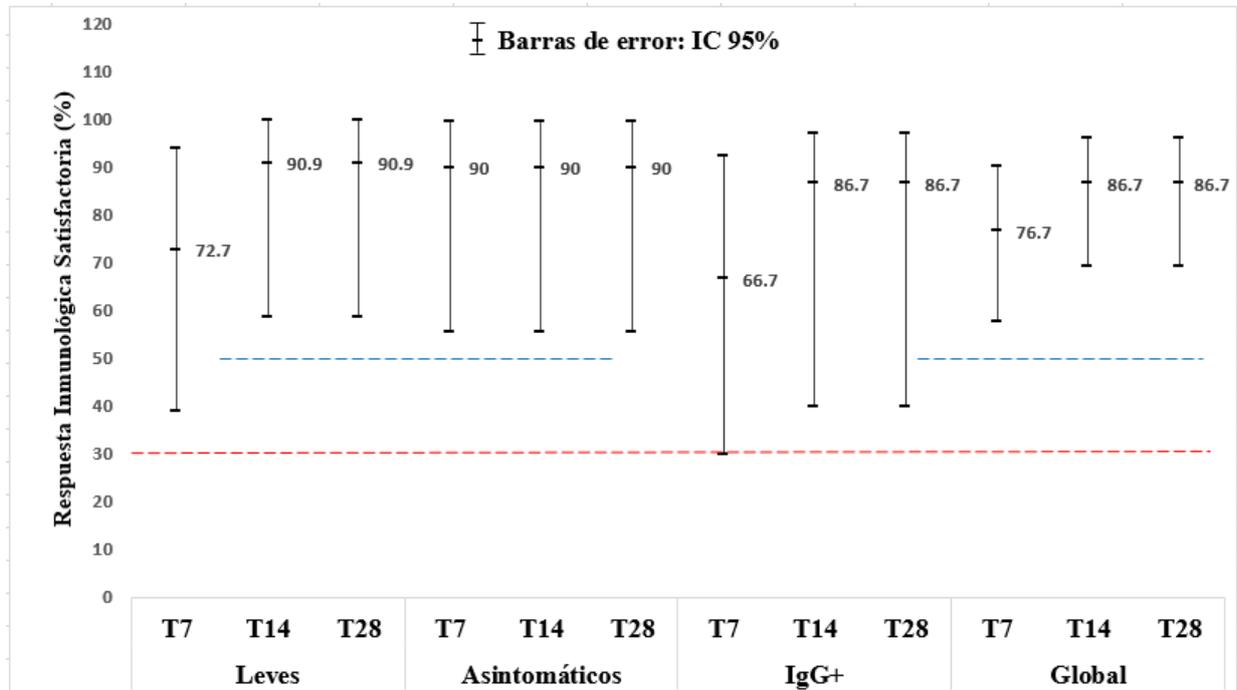
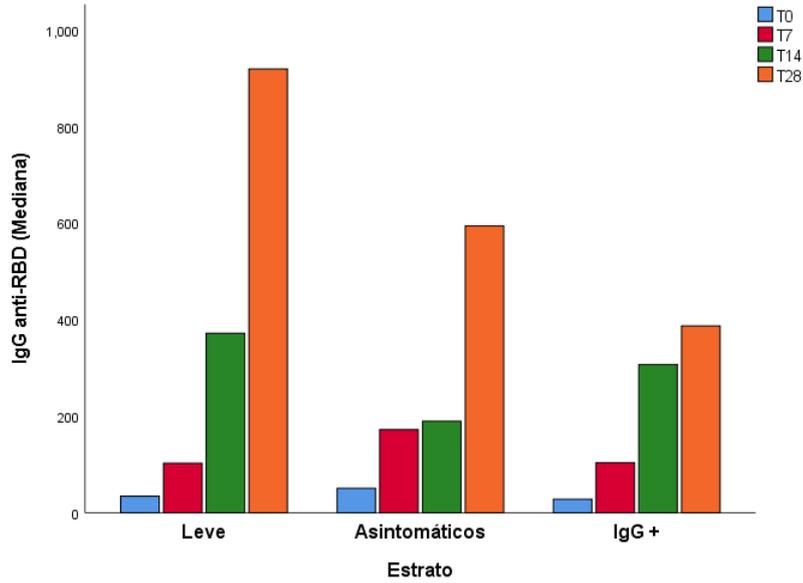


Tabla 12. Concentración de anticuerpos IgG anti-RBD, alfa corregido=0,0033

		Leves	Asintomáticos	IgG +	Total	P (K-W)
N		11	10	9	30	
T0	Mediana (25th-75th)	34,2 (14,9; 70,0)	50,8 (13,8; 72,4)	28,2 (9,8; 59,8)	34,0 (14,0; 66,8)	0,588
T7	Mediana (25th-75th)	102,6 (38,4; 576,5)	172,2 (68,7; 4846,2)	103,7 (30,8; 5849,3)	146,6 (38,4; 709,2)	0,621
T14	Mediana (25th-75th)	371,6 (118,1; 651,7)	189,5 (118,9; 569,9)	307,0 (35,4; 656,4)	330,4 (117,2; 615,3)	0,961
T28	Mediana (25th-75th)	918,7 (252,0; 997,7)	593,9 (234,3; 937,0)	387,0 (84,7; 1493,9)	722,2 (230,6; 1058,1)	0,828
Wilcoxon (p)	7 vs, 0	0,021	0,013	0,028	0,000049	
	14 vs, 0	0,004	0,007	0,028	0,000005	
	28 vs, 0	0,003	0,005	0,008	0,000002	

* Panel de convalecientes cubanos: Mediana=67,0 (27,0 – 112,0); K-W: prueba de Kruskal-Wallis

Fig. 5. Cinética de la Concentración de anticuerpos IgG anti-RBD
A) Medianas de Concentración en el tiempo.



B) Cinética del cambio individual.

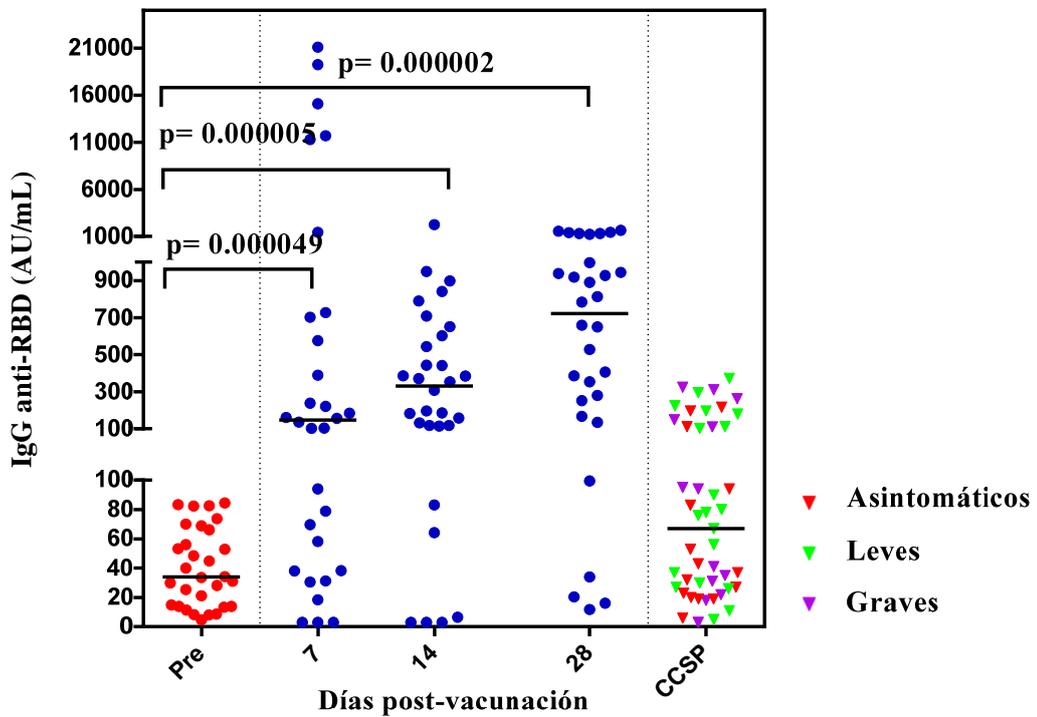


Tabla 13. Índice de seroconversión

		Leves	Asintomáticos	IgG +	Total	P (K-W)
N		11	10	9	30	
T7	Mediana (25th-75th)	2,8 (1,0; 12,8)	8,3 (1,4; 105,6)	5,3 (0,9; 172,3)	4,4 (1,1; 16,4)	0,723
T14	Mediana (25th-75th)	8,5 (5,5; 11,4)	7,5 (2,0; 18,7)	12,2 (0,9; 30,8)	8,8 (2,7; 17,9)	0,929
T28	Mediana (25th-75th)	12,7 (11,2; 29,5)	12,2 (0,9; 30,8)	8,5 (5,5; 11,4)	14,4 (6,0; 32,4)	0,731

K-W: prueba de Kruskal-Wallis

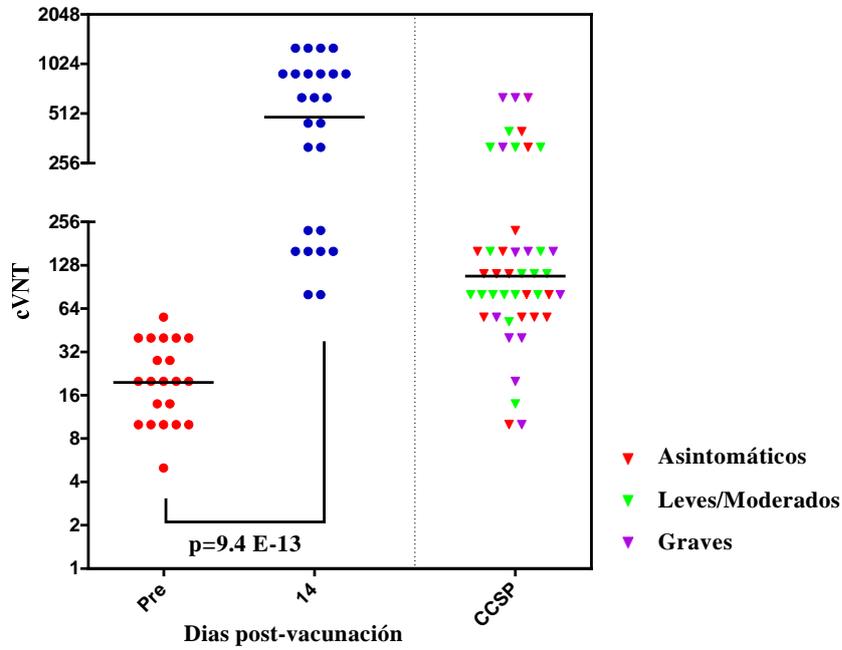
Tabla 14. Anticuerpos neutralizantes, alfa corregido=0,008

			Leves		Asintomáticos		IgG +		Total		p (t Student)
			Frec,	%	Frec,	%	Frec,	%	Frec,	%	
N			11	100,0	10	100,0	9	100,0	30	100,0	
Con Ac Neutraliz antes	0	Sí	7	63,6	8	80,0	6	66,7	21	70,0	
		No	4	36,4	2	20,0	3	33,3	9	30,0	
	14	Sí	10	90,9	9	90,0	7	77,8	26	86,7	
		No	1	9,1	1	10,0	2	22,2	4	13,3	
χ^2 McNemar (p)			0,250		1,000		1,000		0,063		
Título de Ac Neutraliz antes	0	MGT	24,3		16,8		18,8		19,6		0,552
		IC 95%	(13,6; 43,4)		(9,8; 28,7)		(9,0; 39,5)		(14,6; 26,3)		
	14	MGT	665,8		637,8		567,7		625,8		0,990
		IC 95%	(388,9; 1140,1)		(262,0; 1552,4)		(221,8; 1452,8)		(427,3; 916,5)		
p (t-Student)			0,000002		0,000097		0,000769		9,3555E-13		
Razón 14/0	Mediana		31,9		38,3		27,4		32,0		0,807
	(25th-75th)		(22,3; 44,5)		(11,6; 107,4)		(1,4; 98,8)		(19,1; 45,1)		
Título de Ac Neutraliz antes**	0	MGT	9,8		11,0		8,9		9,9		0,936
		IC 95%	(3,9; 24,3)		(5,1; 23,4)		(3,4; 23,4)		(6,3; 15,4)		
	14	MGT	292,2		291,2		140,6		234,3		0,701
		IC 95%	(83,3; 1024,9)		(65,3; 1298,7)		(19,8; 995,5)		(106,4; 515,8)		
p (t-Student)			0,000016		0,000128		0,001984		1,0406E-11		

* Panel de convalecientes cubanos: MGT=107,7 (79,7-145,6)

** Considerando los valores 0 como "2". Panel de convalecientes cubanos: MGT=90,9 (62,5-132,1)

Figura 6. Anticuerpos Neutralizantes
A) Sin Considerar los No respondedores.



B) Considerando los No respondedores como “2”.

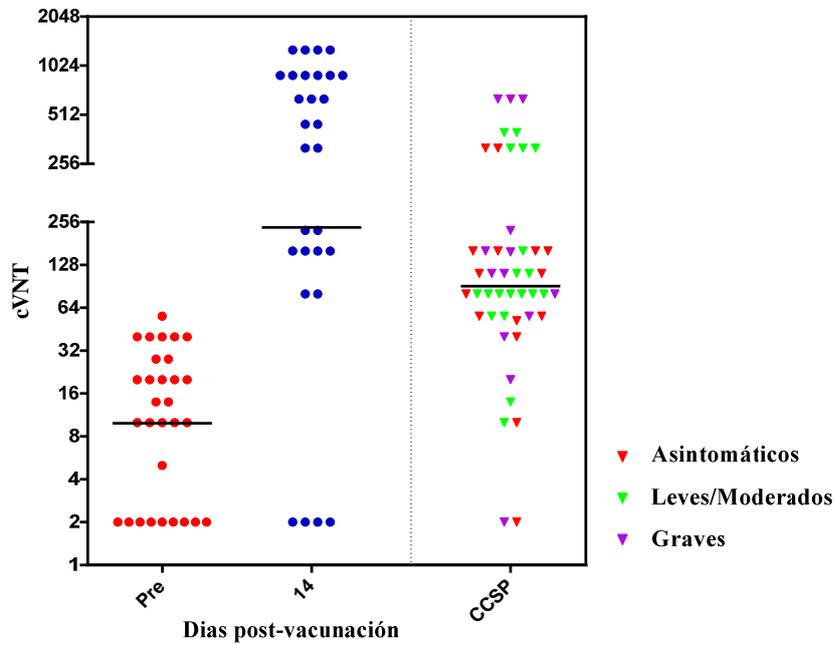


Tabla 15. % de Inhibición de RBD:ACE2, alfa corregido=0,0033

		Leves	Asintomáticos	IgG +	Total	P (K-W)
N		11	10	9	30	
T0	Mediana (25th-75th)	15,5 (9,9; 32,9)	18,6 (7,4; 23,3)	11,2 (3,6; 31,6)	15,4 (7,2; 23,3)	0,615
T7	Mediana (25th-75th)	94,5 (38,2; 95,1)	94,2 (90,8; 95,2)	82,0 (37,6; 94,9)	94,2 (75,4; 94,9)	0,531
T14	Mediana (25th-75th)	94,0 (93,8; 94,3)	94,0 (93,6; 94,6)	93,7 (49,6; 94,5)	94,0 (93,4; 94,4)	0,727
T28	Mediana (25th-75th)	95,8 (95,0; 96,0)	95,9 (95,0; 96,2)	95,8 (52,8; 96,0)	95,8 (94,8; 96,0)	0,528
Wilcoxon (p)	7 vs, 0	0,004	0,005	0,008	0,000003	
	14 vs, 0	0,004	0,005	0,008	0,000003	
	28 vs, 0	0,004	0,005	0,008	0,000002	

* Panel de convalecientes cubanos: Mediana=47,0 (26,0 – 72,0)

Fig. 7. % de Inhibición de RBD:ACE2

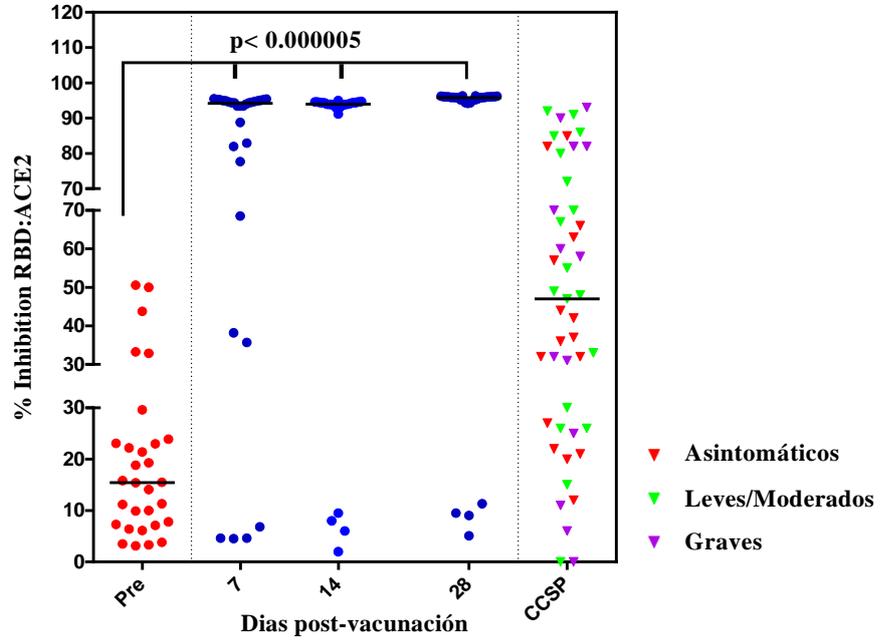
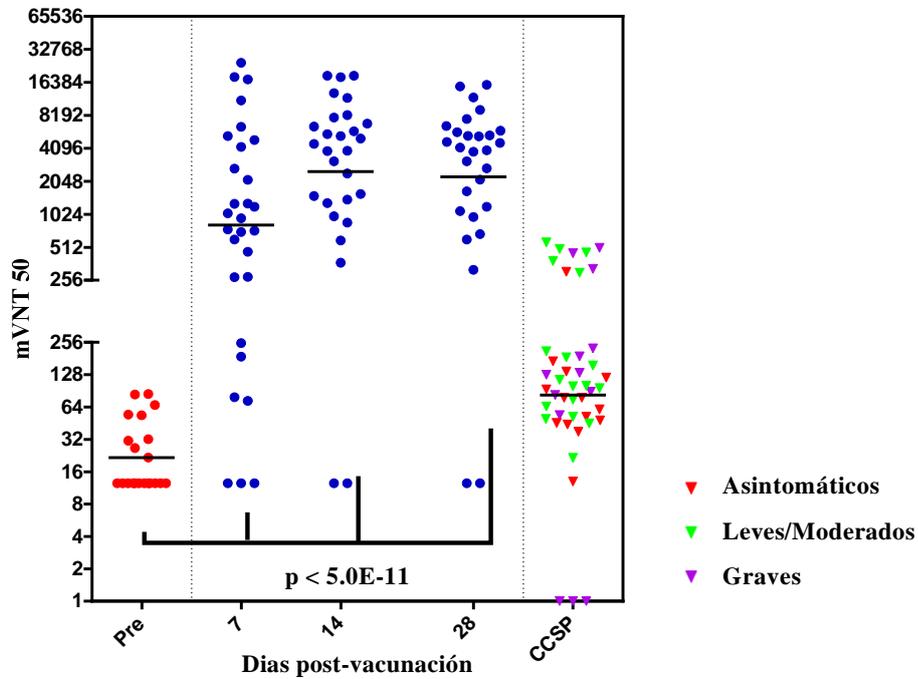


Tabla 16. Neutralización Molecular (mVNT50), alfa corregido=0,008

			Leves	Asintomáticos	IgG +	Total	p (t Student)
N			11	10	9	30	
ID50	0	MGT	29,6	19,2	17,5	21,7	0,391
		IC 95%	(13,0; 67,7)	(12,5; 29,5)	(6,9; 44,3)	(15,6; 30,2)	
	7	MGT	1152,3	1007,9	442,3	817,4	0,585
		IC 95%	(312,0; 4255,2)	(227,3; 4468,8)	(64,5; 3033,5)	(366,8; 1821,5)	
	14	MGT	2097,6	4139,0	1828,4	2509,3	0,618
		IC 95%	(583,0; 7547,4)	(1722,2; 9947,6)	(247,1; 12529,1)	(1234,9; 5098,7)	
	28	MGT	3105,9	3734,9	938,5	2243,2	0,196
		IC 95%	(1713,5; 5629,8)	(1715,4; 8131,9)	(116,5; 7559,9)	(1133,9; 4437,8)	
	p (t-Student) 7 vs, 0		0,000202	0,000003	0,002791	1,1966E-12	
	14 vs, 0		0,000008	1,3264E-7	0,000754	3,8363E-16	
	28 vs, 0		0,000006	7,9122E-8	0,000767	1,8566E-16	

* Panel de convalecientes cubanos: MGT=82,7 (53,1– 128,8)

Fig. 8. Neutralización Molecular (mVNT50)
A) Sin Considerar los No respondedores.



B) Considerando los No respondedores como "2".

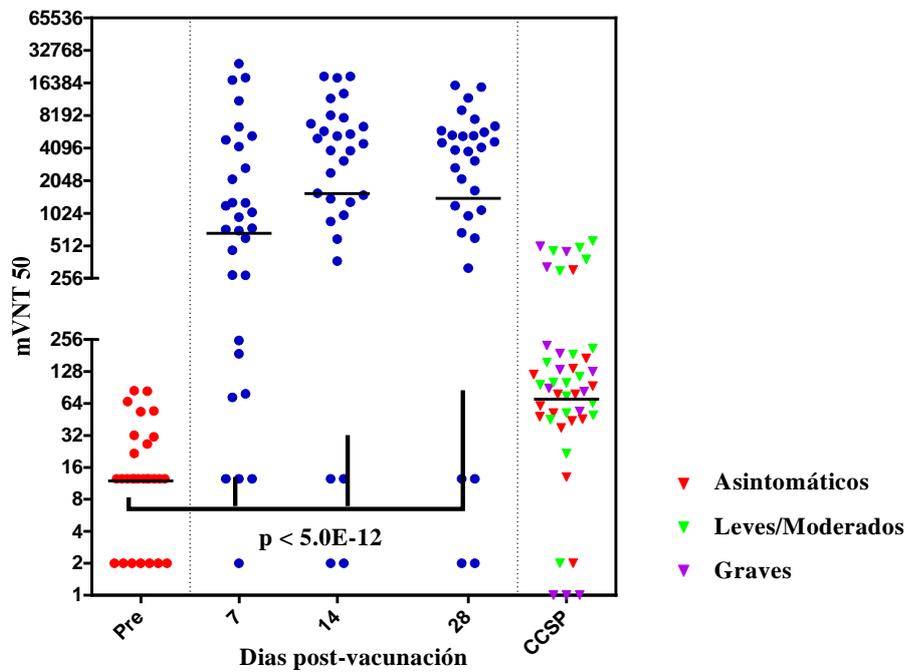


Tabla 17. Correlaciones bivariadas entre las variables de Inmunogenicidad a los 14 días

	IgGantiRBD_14	IndSer_14	%Inhibicion_14	mVNT_14
IgGantiRBD_14	1,000			
	,			
	30			
IndSer_14	0,775**	1,000		
	0,000	,		
	30	30		
%Inhibicion_14	,378*	0,342	1,000	
	0,039	0,064	,	
	30	30	30	
mVNT_14	0,962**	0,799**	0,424*	1,000
	0,000	0,000	0,019	,
	30	30	30	30
VNT_14	0,936**	0,730**	0,370*	0,946**
	0,000	0,000	0,044	0,000
	30	30	30	30

Tabla 18. Capacidad predictiva de las variables de Inmunogenicidad respecto a la neutralización >100

	Punto de corte	Área	ES	Sig	IC 95%	
IgGantiRBD_14	124,7	0,972	0,027	0,000	0,919	1,000
IndSer_14	3,23	0,931	0,051	0,001	0,830	1,000
%Inhibicion_14	92,0	0,816	0,115	0,018	0,590	1,000
mVNT_14	919	0,986	0,018	0,000	0,952	1,000

Fig. 9. Curva ROC respecto a la neutralización

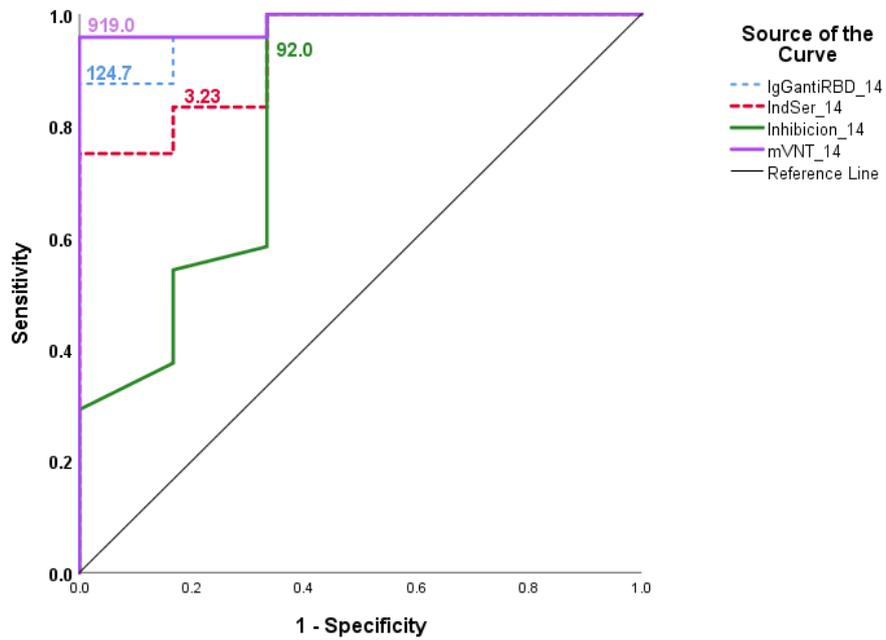


Tabla 19. Medidas de diagnóstico de los puntos de corte identificados respecto a la neutralización >100

		VNT 100		Kappa	p	Acuerdo Obs, (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VP+ (IC 95%)	VP- (IC 95%)
		> 100	≤ 100							
IgG	> 124,7	21	0	0,737	0,000	90,0 (77,6; 100,0)	87,5 (72,2; 100,0)	100,0 (91,7;100,0)	100,0 (97,6; 100,0)	54,6 (20,6; 88,5)
		100,0%	0,0%							
	≤ 124,7	3	6							
		33,3%	66,7%							
IndSer	> 3,23	20	1	0,561	0,001	83,3 (68,3; 98,3)	83,3 (66,3; 100,0)	83,3 (45,2; 100,0)	95,2 (83,8; 100,0)	55,6 (17,5; 93,6)
		95,2%	4,8%							
	≤ 3,23	4	5							
		44,4%	55,6%							
mVNT	> 919	23	0	0,902	0,000	96,7 (88,6; 100,0)	95,8 (85,8; 100,0)	100,0 (91,7;100,0)	100,0 (97,8; 100,0)	85,7 (52,6; 100,0)
		100,0%	0,0%							
	≤ 919	1	6							
		14,3%	85,7%							

Tabla 20. Medidas de diagnóstico de los puntos de corte identificados respecto a la Respuesta Inmunológica satisfactoria

		RIS		Kappa	p	Acuerdo Obs, (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VP+ (IC 95%)	VP- (IC 95%)
		Sí	No							
IgG	> 124,7	21	0	0,528	0,001	83,3 (68,3; 98,3)	80,8 (63,7; 97,8)	100,0 (87,5; 100,0)	100,0 (97,6; 100,0)	44,4 (6,4; 82,5)
	≤ 124,7	5 55,6%	4 44,4%							
IndSer	> 3,23	21	0	0,528	0,001	83,3 (68,3; 98,3)	80,8 (63,7; 97,8)	100,0 (87,5; 100,0)	100,0 (97,6; 100,0)	44,4 (6,4; 82,5)
	≤ 3,23	5 55,6%	4 44,4%							
mVNT	> 919	23	0	0,672	0,000	90,0 (77,6; 100,0)	88,5 (74,3; 100,0)	100,0 (87,5; 100,0)	100,0 (97,8; 100,0)	57,1 (13,3; 100,0)
	≤ 919	3 42,9%	4 57,1%							

Tabla 21. Tratamientos concomitantes

Tratamiento concomitante		Leves		Asintomáticos		IgG +		Total	
		Frec,	%	Frec,	%	Frec,	%	Frec,	%
N		11	100,0	10	100,0	9	100,0	30	100,0
Con algún tto	Sí	3	27,3	1	10,0	3	33,3	7	23,3
	No	8	72,7	9	90,0	6	66,7	23	76,7
Para tratar EA	Sí	2	18,2	1	10,0	2	22,2	5	16,7
	No	9	81,8	9	90,0	7	77,9	25	83,3
		HTA, Fiebre		Cefalea		HTA, Taquicardia sinusal, Dolor, Crisis migrañosa			
HTA	Captopril	1	9,1	--	--	--	--	1	3,3
	Enalapril	1	9,1	--	--	--	--	1	3,3
	PPG	--	--	--	--	1	11,1	1	3,3
	Vit C	--	--	--	--	1	11,1	1	3,3
	Aspirina	--	--	--	--	1	11,1	1	3,3
	Atenolol	--	--	--	--	1	11,1	1	3,3
	Oxígeno	--	--	--	--	1	11,1	1	3,3
Crisis migrañosa	Diclofenaco	--	--	--	--	1	11,1	1	3,3
	Gravinol	--	--	--	--	1	11,1	1	3,3
Taquicardia sinusal	Digoxina	--	--	--	--	1	11,1	1	3,3
	Verapamilo	--	--	--	--	1	11,1	1	3,3
Fiebre, Dolor	Dipirona	1	9,1	--	--	1	11,1	2	6,7
Cefalea	Ibuprofeno	--	--	1	10,0	--	--	1	3,3

Tabla 22. Resumen de los eventos adversos

	Leves	Asintomáticos	IgG +	Total
N	11	10	9	30
Pacientes con al menos un evento adverso	3 (27,3)	4 (40,0)	5 (55,6)	12 (40,0)
Pacientes con algún EA relacionado con el tratamiento	0	3 (30,0)	3 (33,3)	6 (20,0)
Pacientes con al menos un evento adverso grave	0	0	0	0
Pacientes con al menos un evento adverso grave relacionado	0	0	0	0
P (toxicidad grave)	0,0833	0,0909	0,1000	0,0322
P (toxicidad grave)>0,05	0,5403	0,5688	0,5987	0,2039
Pacientes con al menos un evento adverso severo	0	0	1 (11,1)	1 (3,3)
Pacientes con al menos un evento adverso severo relacionado	0	0	1 (11,1)	1 (3,3)
Total de EA reportados	3	7	10	20
EA relacionados con el tratamiento	0	4 (57,1)	3 (30,0)	7 (35,0)
EA graves	0	0	0	0
EA graves relacionados con el tratamiento	0	0	0	0
EA severos	0	0	1 (10,0)	1 (5,0)
EA severos relacionados con el tratamiento	0	0	1 (10,0)	1 (5,0)
				HTA

Tabla 23. Frecuencia de sujetos con Eventos Adversos

			Leves		Asintomáticos		IgG +		Total	
			Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%
N			11	100,0	10	100,0	9	100,0	30	100,0
Con algún EA			3	27,3	4	40,0	5	55,6	12	40,0
Solicitados	Locales	Dolor local	0	0,0	2	20,0	1	11,1	3	10,0
		Eritema	0	0,0	1	10,0	1	11,1	2	6,7
	Sistémico	Malestar general	0	0,0	1	10,0	0	0,0	1	3,3
		Fiebre	1	9,1	0	0,0	0	0,0	1	3,3
No Solicitados	Sistémicos	HTA	2	18,2	2	20,0	3	33,3	7	23,3
		Cefalea	0	0,0	1	10,0	1	11,1	2	6,7
		Escalofríos	0	0,0	0	0,0	1	11,1	1	3,3
		Boca seca	0	0,0	0	0,0	1	11,1	1	3,3
		Crisis migrañosa	0	0,0	0	0,0	1	11,1	1	3,3
		Taquicardia sinusal II	0	0,0	0	0,0	1	11,1	1	3,3
Total de EA			3		7		10		20	
Número de EA por sujeto			0,3 ± 0,5		0,7 ± 1,0		1,1 ± 1,9		0,7 ± 1,2	
			0 ± 1		0 ± 1		1 ± 1		0 ± 1	
			(0; 1)		(0; 3)		(0; 6)		(0; 6)	

Fig. 10. Frecuencia de Eventos adversos consistentes con la vacunación

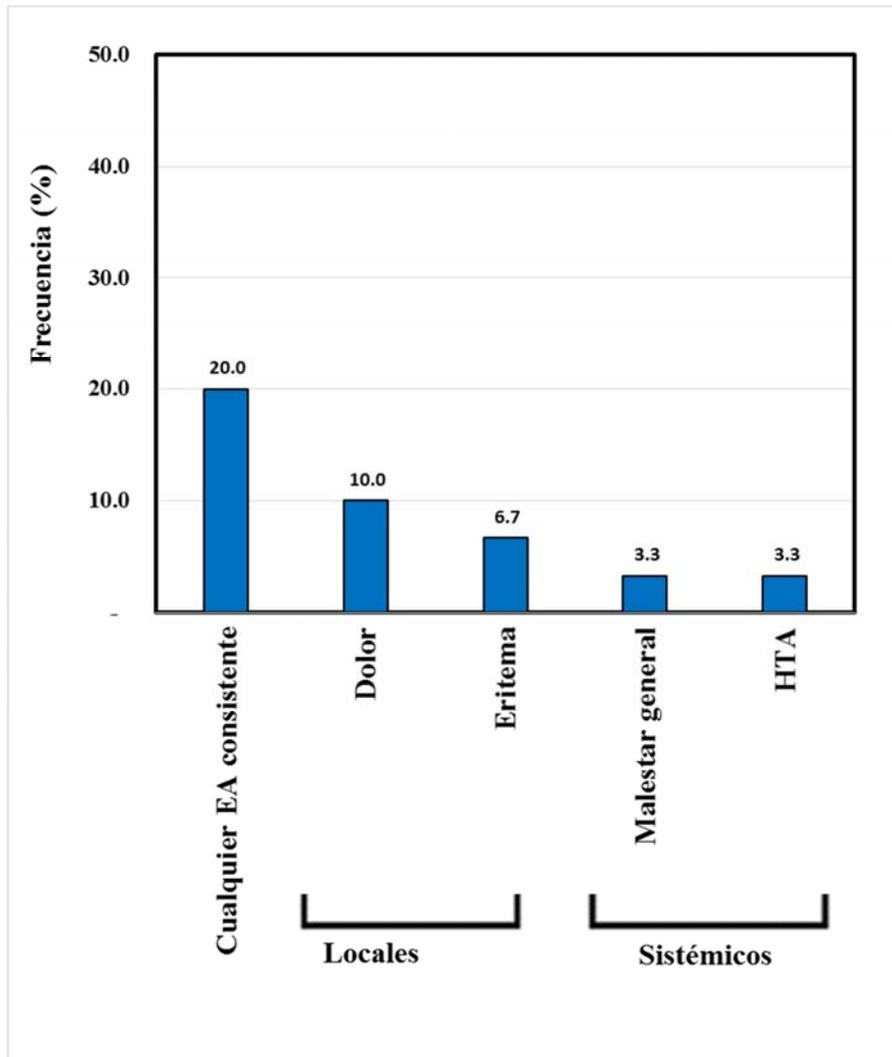


Tabla 24. Caracterización global de los eventos adversos

Caracterización global		Leves		Asintomáticos		IgG +		Total	
		Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
N		3	100,0	7	100,0	10	100,0	20	100,0
Intensidad	Leve	3	100,0	6	85,7	5	50,0	14	70,0
	Moderado	0	0,0	1	14,3	4	40,0	5	25,0
	Severo	0	0,0	0	0,0	1	10,0	1	5,0
Gravedad	No Grave	3	100,0	7	100,0	10	100,0	20	100,0
Causalidad	Consistente con la vacunación	0	0,0	4	57,1	3	30,0	7	35,0
	Indeterminado	1	33,3	1	14,3	2	20,0	4	20,0
	Inconsistente con la vacunación	2	66,7	2	28,6	5	50,0	9	45,0
Resultado	Recuperado	3	100,0	7	100,0	10	100,0	20	100,0
Tipo	Locales	0	0,0	3	42,9	2	20,0	5	25,0
	Sistémicos	3	100,0	4	57,1	8	80,0	15	75,0
Solicitados	Solicitados	1	33,3	4	57,1	2	20,0	7	35,0
	No solicitados	2	66,7	3	42,9	8	80,0	13	65,0
Aparición (horas)	≤ 60 min	0	0,0	2	28,6	4	40,0	6	30,0
	60 min-24 h	2	66,7	5	71,4	3	30,0	10	50,0
	24-48 h	0	0,0	0	0,0	1	10,0	1	5,0
	> 72 h	1	33,3	0	0,0	2	20,0	3	15,0
Duración (horas)	≤ 24 h	0	0,0	3	42,9	9	90,0	12	60,0
	24-48 h	1	33,3	3	42,9	0	0,0	4	20,0
	48-72 h	1	33,3	1	14,3	0	0,0	2	10,0
	> 72 h	1	33,3	0	0,0	1	10,0	2	10,0

Tabla 25. Caracterización de cada evento adverso

	Aparición				Duración				Intensidad			Causalidad		
	≤ 60 m	60m-24h	24-48h	> 72h	≤ 24h	24-48h	48-72h	> 72h	L	M	S	C	Inc	Ind
Solicitados-Locales														
Dolor local	1 (33)	2 (67)	--	--	1 (33)	--	1 (33)	1 (33)	1 (33)	2 (67)		3 (100)		
Eritema	--	2 (100)	--	--	2 (100)	--	--	--	2 (100)			2 (100)		
Solicitados-Sistémicos														
Malestar general	--	1 (100)	--	--	1 (100)	--	--	--	1 (100)			1 (100)		
Fiebre	--	--	--	1 (100)		1 (100)	--	--	1 (100)				1 (100)	
No solicitados-Sistémicos														
HTA	4 (57)	3 (43)	--	--	3 (43)	2 (29)	1 (14)		5 (71)	1 (14)	1 (14)	1 (14)	4 (57)	
Cefalea	--	2 (100)	--	--	1 (50)	1 (50)	--	--	2 (100)				1 (50)	1 (50)
Escalofríos	--	--	1 (100)	--	1 (100)	--	--	--	1 (100)				1 (100)	2 (29)
Boca seca	1 (100)	--	--	--	1 (100)	--	--	--	1 (100)					1 (100)
Crisis migrañosa	--	--	--	1 (100)	1 (100)	--	--	--		1 (100)			1 (100)	
Taquicardia sinusal II	--	--	--	1 (100)	1 (100)	--	--	--		1 (100)			1 (100)	

L: Leve; M: Moderado; S: Severo

C: Consistente; Inc: Inconsistente; Ind: Indeterminado

Fig. 11. Frecuencia de Eventos adversos según intensidad y causalidad

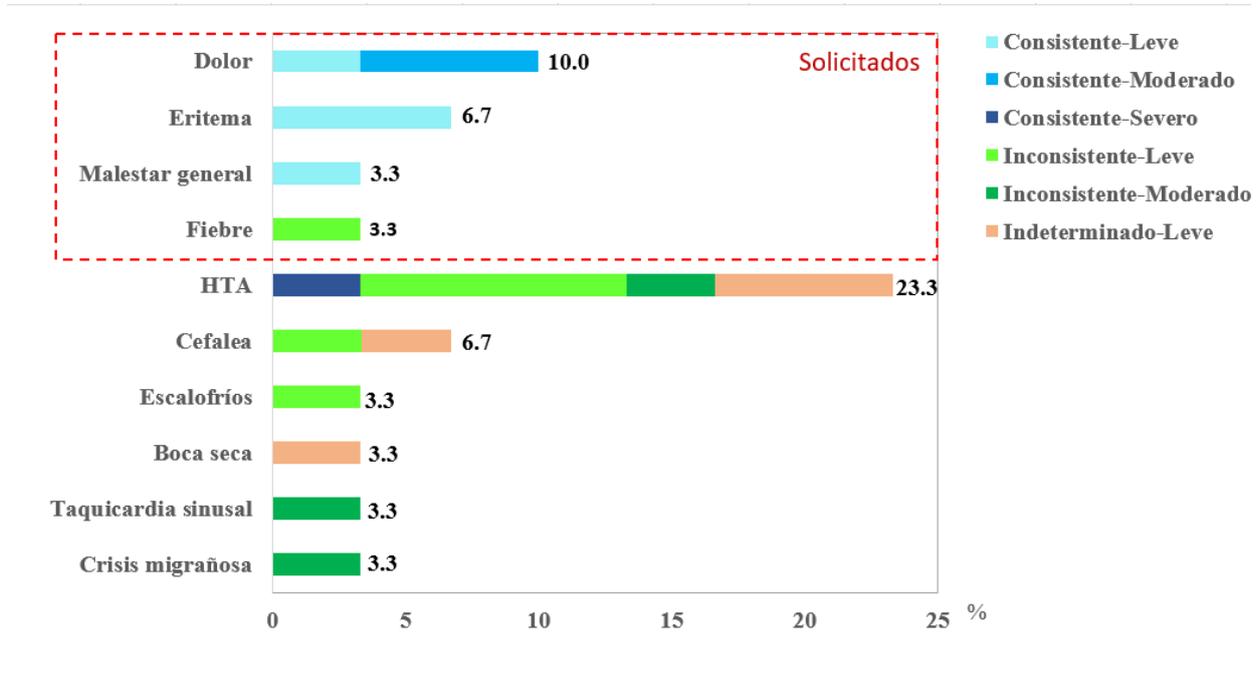


Tabla 26. Exámenes complementarios (corrección de Bonferrony alfa=0.0125)

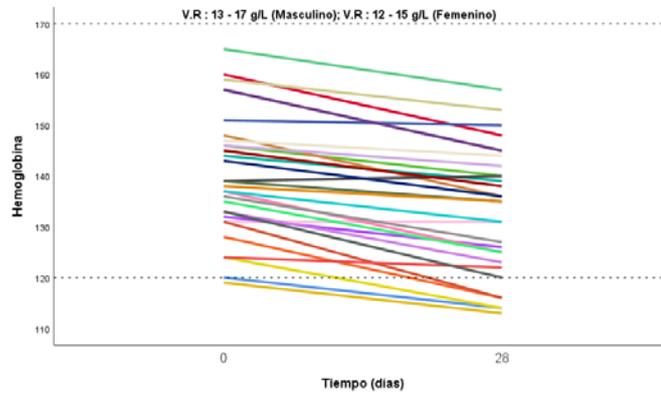
Complementarios		Leves	Asintomáticos	IgG +	Total	
N		11	10	9	30	
Grupo	A	1 (9,1%)	4 (40,0%)	2 (22,2%)	7 (23,3%)	
	B	1 (9,1%)	1 (10,0%)	1 (11,1%)	3 (10,0%)	
	AB	2 (18,2%)	0	1 (11,1%)	3 (10,0%)	
	O	7 (63,6%)	5 (50,0%)	5 (55,6%)	17 (56,7%)	
Rh	Neg	1 (9,1%)	0	2 (22,2%)	3 (10,0%)	
	Pos	10 (90,9%)	10 (100,0%)	7 (77,8%)	27 (90,0%)	
Hemoglobina	Pre	Media (DE)	140 (13)	141 (11)	139 (13)	131 (14)
		(Min.; Max)	(124; 160)	(120; 159)	(119; 165)	(113; 157)
	Post	Media (DE)	131 (12)	136 (12)	131 (14)	136 (12)
		(Min.; Max)	(114; 148)	(114; 153)	(113; 157)	(114; 153)
	p (t-Student)		0,000	0,002	0,001	0,000
Hematocrito	Pre	Media (DE)	43,6 (3,4)	43,9 (3,6)	43,1 (3,7)	43,5 (3,4)
		(Min.; Max)	(39,1; 49,1)	(38,5; 50,4)	(37,8; 51,2)	(37,8; 51,2)
	Post	Media (DE)	40,8 (3,3)	41,9 (3,2)	40,7 (4,0)	41,2 (3,4)
		(Min.; Max)	(36,5; 45,4)	(36,9; 48,2)	(35,3; 48,3)	(35,3; 48,3)
	p (t-Student)		0,000	0,000	0,000	0,000
Plaquetas	Pre	Mediana (RI)	221 (41)	277 (61)	220 (46)	234 (58)
		(Min.; Max)	(147; 313)	(188; 335)	(163; 252)	(147; 335)
	Post	Mediana (RI)	203 (37)	260 (62)	186 (60)	222 (66)
		(Min.; Max)	(184; 281)	(180; 357)	(158; 254)	(158; 357)
	p (Wilcoxon)		0,075	0,093	0,050	0,002
Leucocitos Totales	Pre	Mediana (RI)	6,8 (2,9)	7,6 (2,1)	5,9 (1,8)	7,0 (2,2)
		(Min.; Max)	(3,5; 8,9)	(5,6; 10,0)	(4,1; 7,4)	(3,5; 10,0)
	Post	Mediana (RI)	5,5 (1,8)	7,4 (2,5)	5,1 (2,0)	5,8 (2,4)
		(Min.; Max)	(3,8; 7,2)	(5,0; 9,7)	(4,2; 9,5)	(3,8; 9,7)
	p (Wilcoxon)		0,010	0,005	0,285	0,000

Complementarios			Leves	Asintomáticos	IgG +	Total
N			11	10	9	30
Neutrófilos	Pre	Mediana (RI)	3,7 (2,3)	4,3 (1,4)	3,6 (1,9)	3,9 (1,3)
		(Min.,; Max)	(1,3; 6,6)	(3,1; 6,2)	(1,6; 4,4)	(1,3; 6,6)
	Post	Mediana (RI)	3,4 (1,4)	3,7 (1,0)	2,9 (1,6)	3,3 (1,7)
		(Min.,; Max)	(1,8; 4,3)	(2,2; 5,6)	(1,3; 7,3)	(1,3; 7,3)
	p (Wilcoxon)		0,013	0,005	0,214	0,000
Linfocitos	Pre	Media (DE)	2,1 (0,4)	2,5 (0,6)	2,1 (0,5)	2,2 (0,5)
		(Min.,; Max)	(1,4; 2,8)	(1,5; 3,5)	(1,4; 2,9)	(1,4; 3,5)
	Post	Media (DE)	1,9 (0,2)	2,7 (0,7)	2,0 (0,5)	2,2 (0,7)
		(Min.,; Max)	(1,1; 2,9)	(1,6; 3,9)	(1,5; 2,9)	(1,1; 3,9)
	p (t-Student)		0,230	0,049	0,677	0,942
Monocitos	Pre	Media (DE)	0,4 (0,2)	0,6 (0,2)	0,4 (0,1)	2,2 (0,5)
		(Min.,; Max)	(0,1; 0,7)	(0,4; 0,9)	(0,3; 0,5)	(1,4; 3,5)
	Post	Media (DE)	0,4 (0,2)	0,5 (0,2)	0,4 (0,1)	0,5 (0,2)
		(Min.,; Max)	(0,1; 0,7)	(0,3; 0,9)	(0,2; 0,6)	(0,1; 0,9)
	p (t-Student)		0,209	0,226	0,699	0,069
Eosinófilos	Pre	Mediana (RI)	0,1 (0,1)	0,1 (0,1)	0,1 (0,1)	0,1 (0,1)
		(Min.,; Max)	(0,0; 0,4)	(0,1; 0,4)	(0,1; 0,2)	(0,0; 0,4)
	Post	Mediana (RI)	0,2 (0,2)	0,2 (0,2)	0,1 (0,1)	0,1 (0,2)
		(Min.,; Max)	(0,0; 0,3)	(0,1; 0,4)	(0,0; 0,5)	(0,0; 0,5)
	p (Wilcoxon)		0,075	0,445	0,859	0,136
Basófilos	Pre	Mediana (RI)	0,01 (0,02)	0,01 (0,03)	0,02 (0,03)	0,01 (0,02)
		(Min.,; Max)	(0,0; 0,04)	(0,01; 0,09)	(0,0; 0,05)	(0,0; 0,09)
	Post	Mediana (RI)	0,01 (0,01)	0,01 (0,01)	0,01 (0,04)	0,01 (0,02)
		(Min.,; Max)	(0,0; 0,07)	(0,0; 0,03)	(0,0; 0,06)	(0,0; 0,07)
	p (Wilcoxon)		0,646	0,203	0,398	0,349

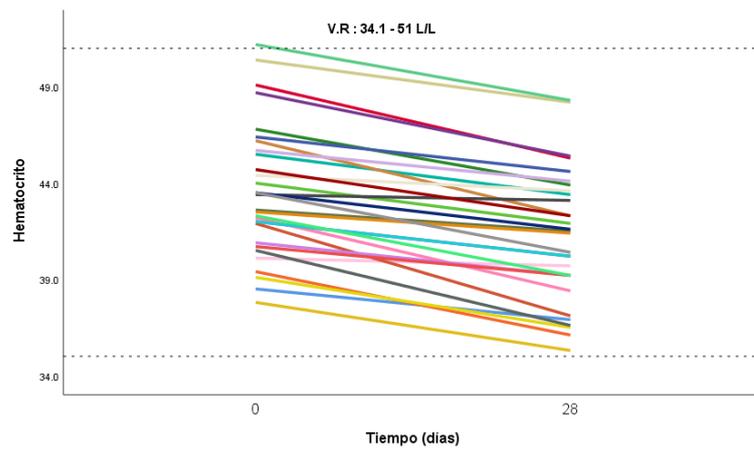
Complementarios			Leves	Asintomáticos	IgG +	Total
N			11	10	9	30
Glucosa	Pre	Mediana (RI)	4,0 (1,2)	3,6 (1,4)	4,1 (1,0)	3,9 (1,0)
		(Min.; Max)	(2,9; 4,8)	(2,8; 4,8)	(2,9; 4,7)	(2,8; 4,8)
	Post	Mediana (RI)	5,3 (0,2)	5,2 (0,8)	5,4 (0,6)	5,2 (0,5)
		(Min.; Max)	(4,6; 6,4)	(4,6; 7,1)	(4,7; 6,2)	(4,6; 7,1)
	p (Wilcoxon)		0,003	0,005	0,008	0,000
Creatinina	Pre	Mediana (RI)	87 (23)	80 (12)	90 (22)	84 (20)
		(Min.; Max)	(73; 156)	(69; 116)	(59; 117)	(59; 156)
	Post	Mediana (RI)	85 (20)	80 (18)	97 (25)	85 (25)
		(Min.; Max)	(52; 150)	(64; 110)	(67; 107)	(52; 150)
	p (Wilcoxon)		0,092	0,540	0,262	0,538
ASAT	Pre	Mediana (RI)	19,1 (16,0)	19,9 (12,0)	20,3 (8,6)	19,9 (9,8)
		(Min.; Max)	(14,0; 48,0)	(15,0; 29,0)	(12,8; 25,7)	(12,8; 48,0)
	Post	Mediana (RI)	19,3 (6,6)	20,1 (7,4)	20,3 (10,5)	20,1 (7,1)
		(Min.; Max)	(15,6; 34,3)	(16,8; 36,2)	(15,8; 30,5)	(15,6; 36,2)
	p (Wilcoxon)		0,722	0,678	0,515	0,713
ALAT	Pre	Mediana (RI)	26,7 (29,4)	22,2 (22,3)	21,3 (13,1)	22,2 (22,4)
		(Min.; Max)	(10,4; 57,0)	(12,0; 49,0)	(13,0; 54,2)	(10,4; 57,0)
	Post	Mediana (RI)	21,6 (12,4)	19,2 (15,8)	19,2 (17,4)	19,4 (13,0)
		(Min.; Max)	(9,7; 53,8)	(10,2; 44,8)	(10,4; 40,6)	(9,7; 53,8)
	p (Wilcoxon)		0,182	0,241	0,208	0,033

Fig. 12. Variación individual de los valores de laboratorio

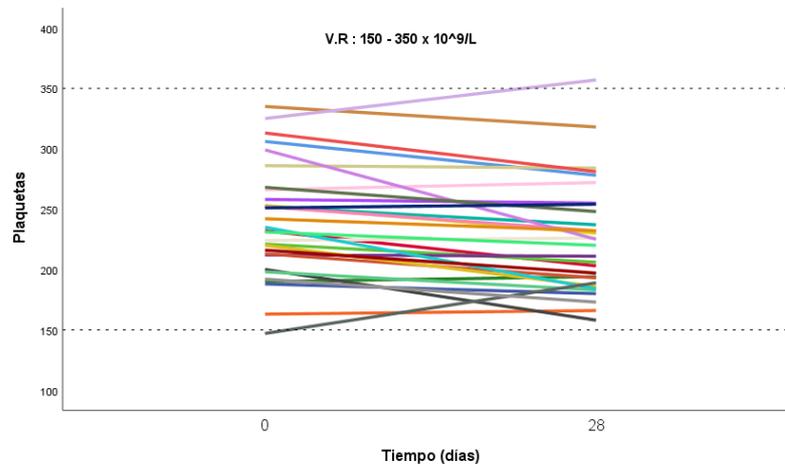
A) Hemoglobina.



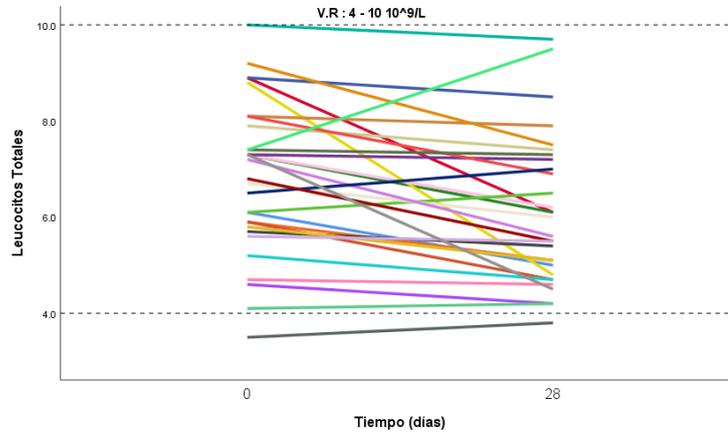
B) Hematocrito.



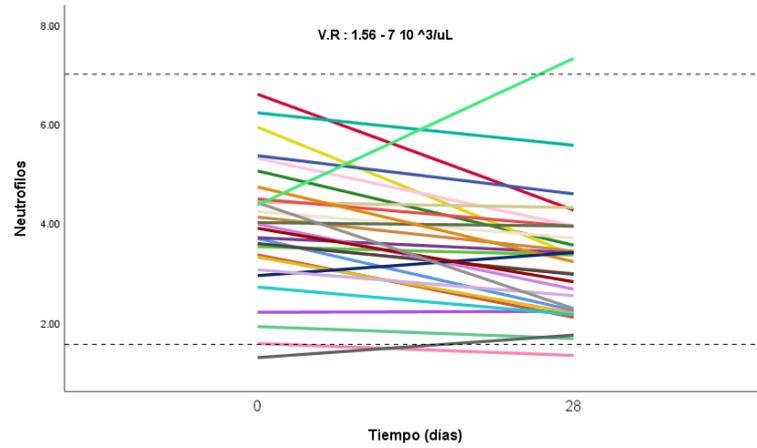
C) Plaquetas.



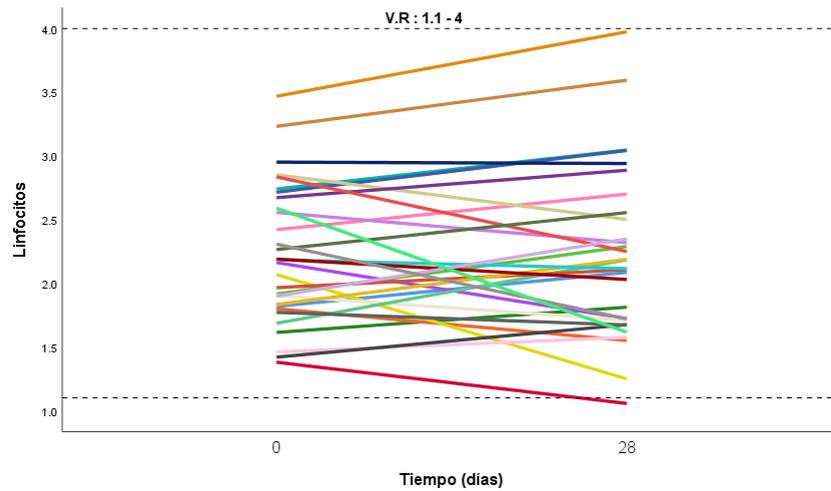
D) Leucocitos Totales.



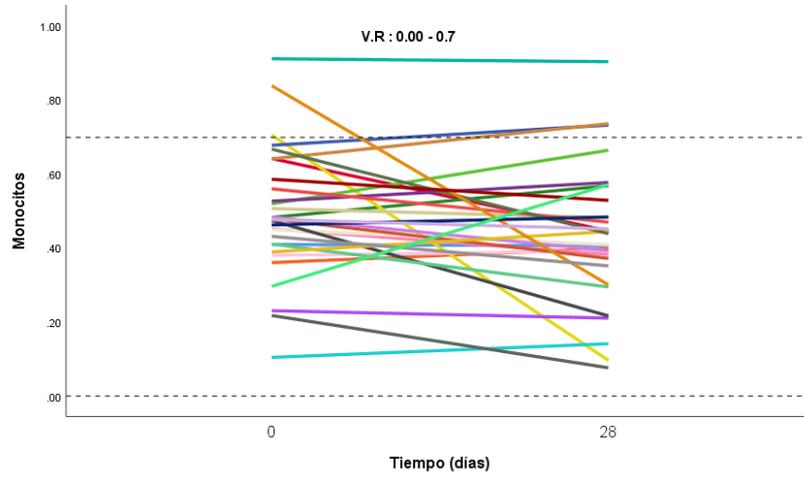
E) Neutrófilos.



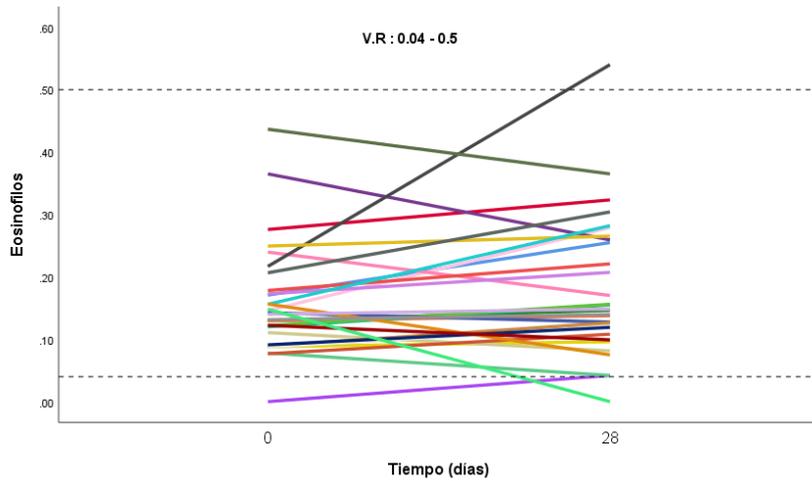
F) Linfocitos.



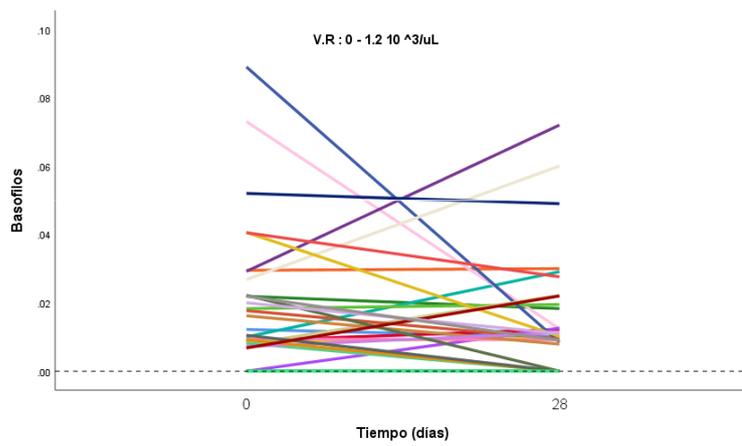
G) Monocitos.



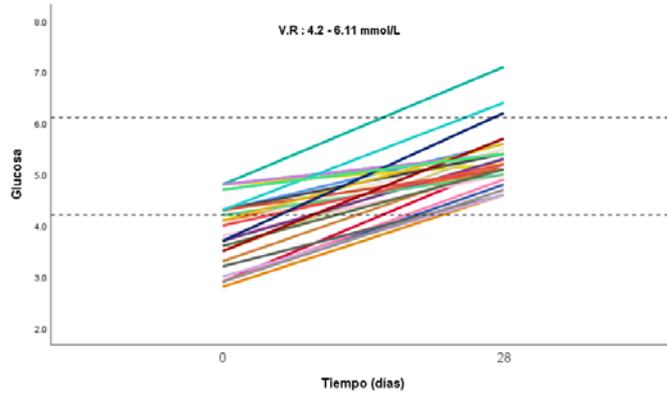
H) Eosinófilos.



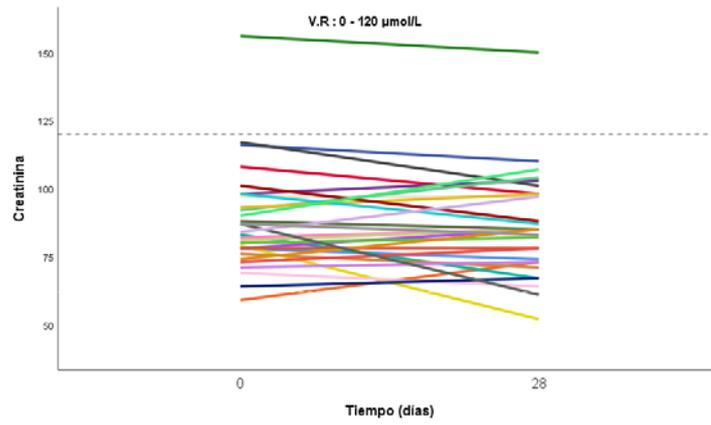
I) Basófilos.



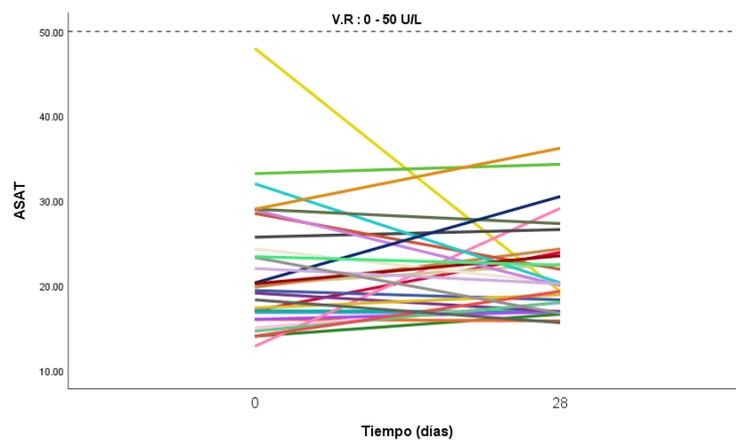
J) Glucosa.



K) Creatinina.



L) ASAT.



M) ALAT.

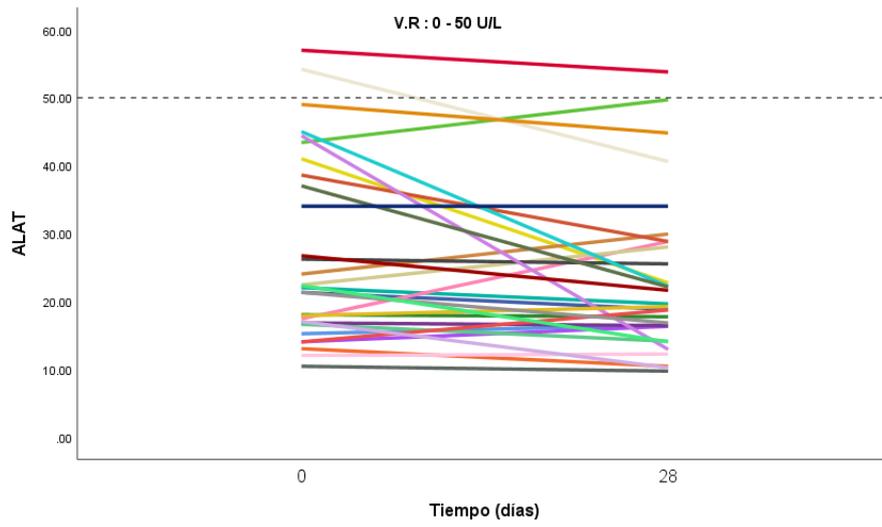
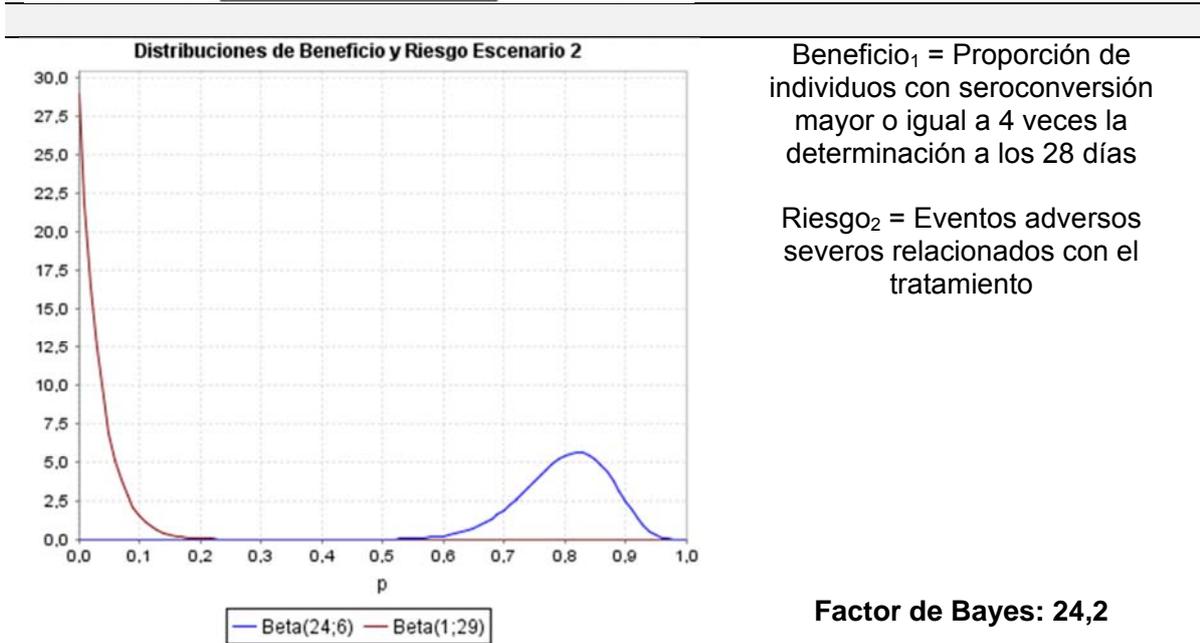
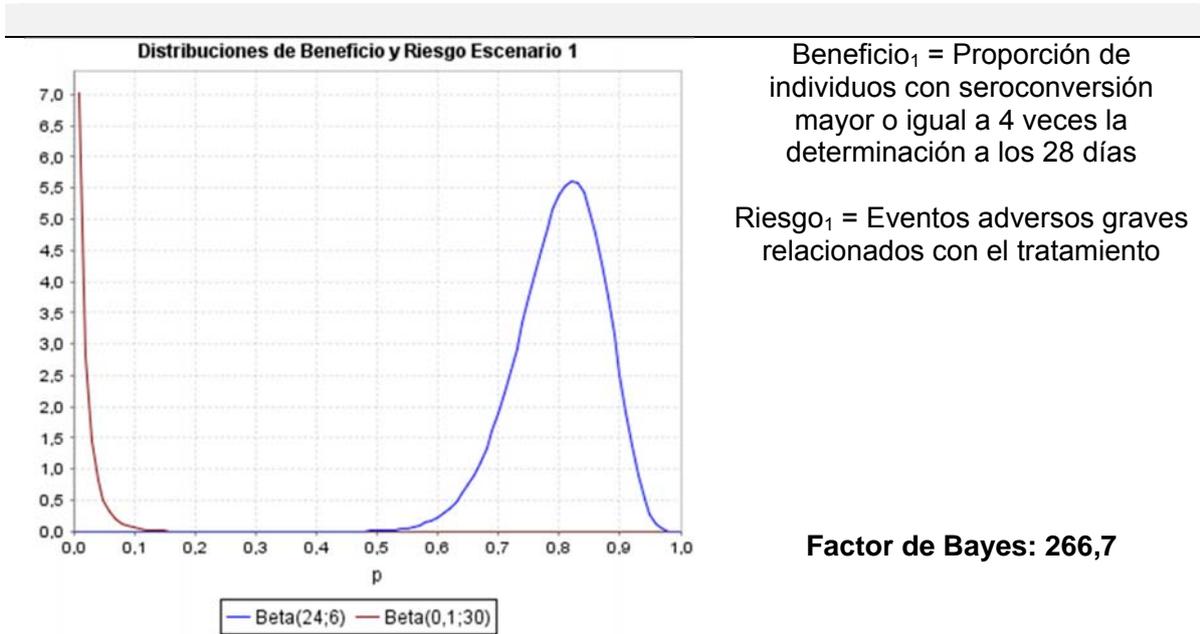
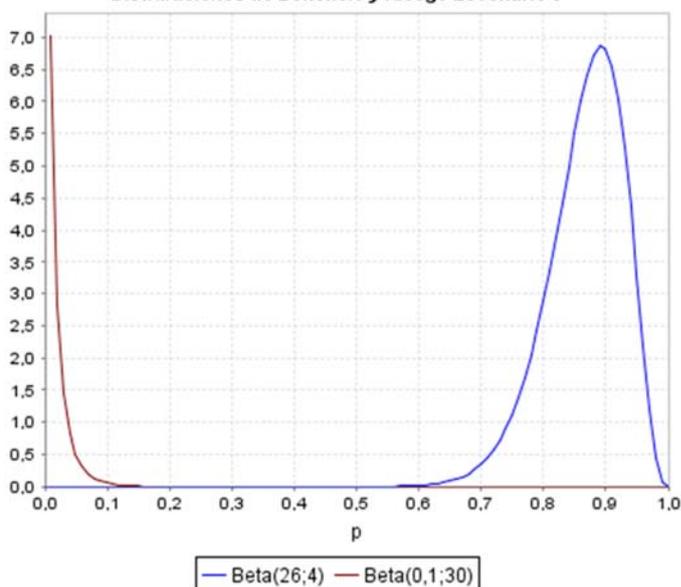


Fig. 13. Balance Beneficio Riesgo



Distribuciones de Beneficio y Riesgo Escenario 3

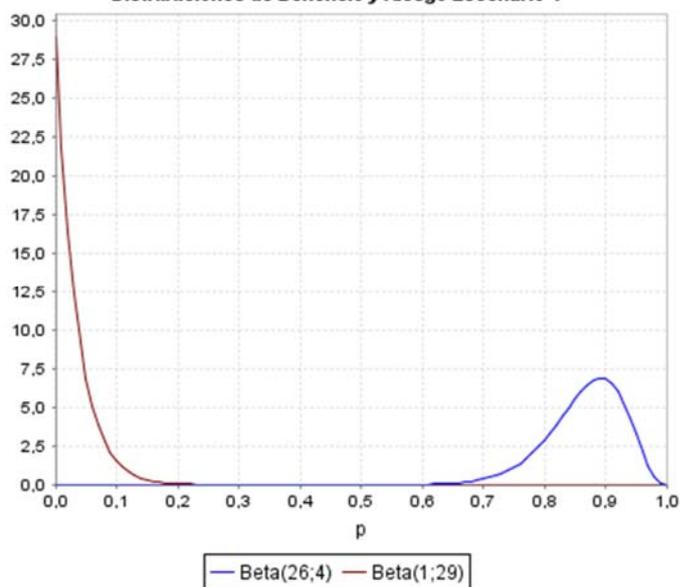


Beneficio₂ = Proporción de individuos con una inhibición mayor al 70% de la unión RBD con ACE2 a los 28 días

Riesgo₁ = Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento

Factor de Bayes: 289,0

Distribuciones de Beneficio y Riesgo Escenario 4

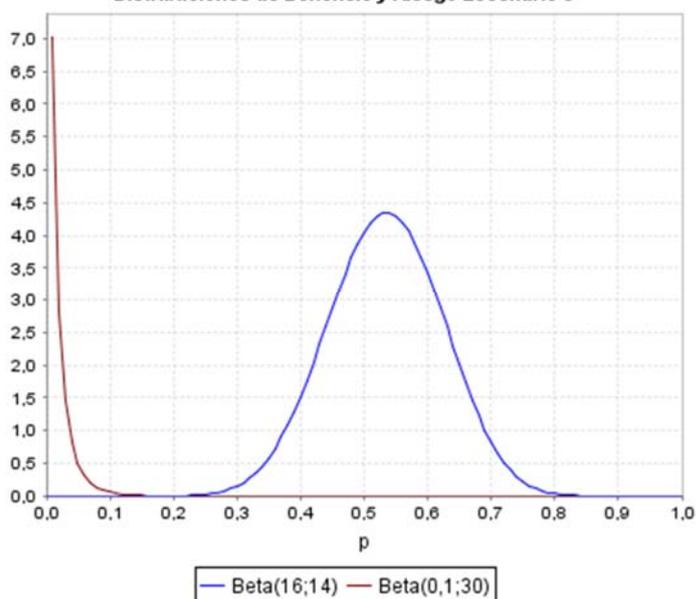


Beneficio₂ = Proporción de individuos con una inhibición mayor al 70% de la unión RBD con ACE2 a los 28 días

Riesgo₂ = Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento

Factor de Bayes: 26,3

Distribuciones de Beneficio y Riesgo Escenario 5

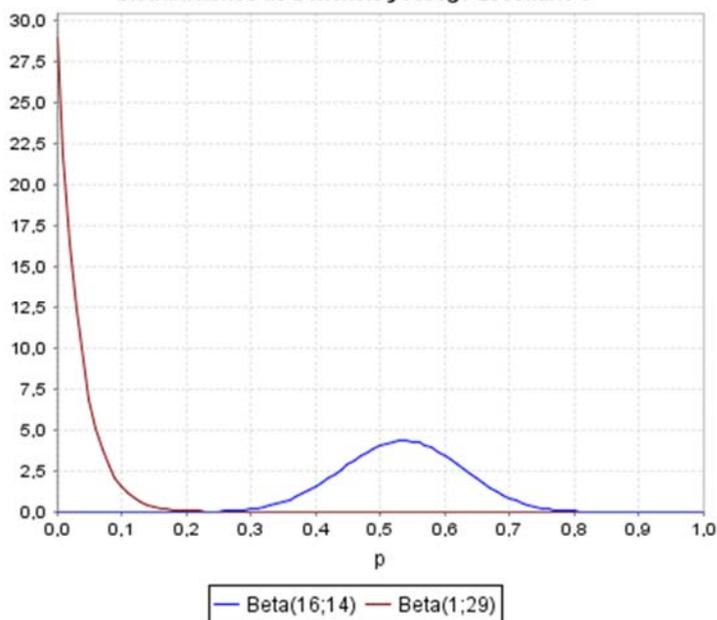


Beneficio₃ = Proporción de individuos con anticuerpos neutralizantes por encima del umbral seleccionado (razón final/inicio=32) a los 14 días

Riesgo₁ = Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento

Factor de Bayes: 177,7

Distribuciones de Beneficio y Riesgo Escenario 6



Beneficio₂ = Proporción de individuos con anticuerpos neutralizantes por encima del umbral seleccionado (razón final/inicio=32) a los 14 días

Riesgo₂ = Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento

Factor de Bayes: 16,2

18. CONCLUSIONES

1. El candidato vacunal es seguro y bien tolerado. La frecuencia de eventos adversos asociados a la vacunación fue solo del 20%. Las reacciones adversas fueron escasas; predominando las locales y de intensidad moderada.
2. Se presentó un evento adverso severo consistente con la vacunación (HTA por condiciones inherentes al vacunado). No se presentaron eventos adversos graves consistentes con la vacunación. La probabilidad de superar la cota de toxicidad prevista es baja (Hipótesis del estudio).
3. La respuesta inmune satisfactoria (seroconversión mayor o igual a 4 veces la determinación inicial para el título de anticuerpos, o niveles de anticuerpos IgG inhibitorios mayor al 70%) es superior al 60% desde los 14 días. Se alcanza un 86,7% de respuesta a los 28 días.
4. Se detecta un incremento significativo de la concentración de anticuerpos desde los 7 días, con valores superiores al panel de convalecientes cubanos a partir de los 14 días.
5. Se logró un incremento significativo del TMG de anticuerpos neutralizantes a los 14 días, superior al panel de convalecientes cubanos. El 80% de los convalecientes alcanzaron títulos iguales o mayores a 1:160 mediante la prueba de oro de neutralización viral, umbral que se ha considerado como protector.
6. A partir de los 7 días se detecta un incremento significativo en el % de Inhibición y el título inhibitorio 50 (mVNT50), definido como aquel que inhibe el 50% de la interacción entre el RBD y su receptor ACE2; superiores al panel de convalecientes cubanos.
7. La concentración de anticuerpos, índice de seroconversión y mVNT50 mostraron elevada capacidad de discriminación a los 14 días respecto a la capacidad de neutralización viral con títulos por encima de 100, lo que avala las menos complejas técnicas in-vitro para estudios ulteriores.
8. El balance beneficio-riesgo es muy positivo en todos los escenarios considerados.

19. CALENDARIO GENERAL

N	Etapas/ 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	24 Nov/2020
4	Dictamen CEI	26 Nov/2020
5	Entrega del protocolo al CECMED	27 Nov/2020
6	Autorización del CECMED de inicio de Ensayo Clínico	29 Dic/2020
7	Visitas de inicio del Ensayo Clínico	7, 8 Enero/2021
8	Reclutamiento de sujetos / consentimiento informado / evaluación clínica y toma de muestras para PCR y estudios de Laboratorio Clínico, Microbiología e Inmunología	9 Enero/2021
9	Evaluación voluntarios / Vacunación / Vigilancia Eventos Adversos durante 3 horas	16 Enero/2021
10	Consulta presencial / Evaluación eventos adversos (24-72 horas)	17, 18, 19 Enero/2021
11	Consulta presencial / Toma de muestras para Laboratorio de Inmunología	23, 30 Enero/2021
12	Consulta presencial / Toma de muestras para Laboratorio Clínico e Inmunología	13 Febrero/2021
13	Procesamiento de muestras	13 Febrero – 6 Marzo 2021
14	Entrada a Base de Datos / Procesamiento y análisis estadístico / Elaboración de Informe Final	1 – 31 Marzo 2021

El plan de monitorización y de auditorías al ensayo clínico, fue ejecutado por los monitores del CENCEC y por los auditores del CENCEC (ANEXO 9) y de la Dirección de Aseguramiento de la Calidad, del IFV.

21. ASEGURAMIENTO Y ASPECTOS LEGALES

Se informó según lo establecido a las autoridades reguladoras y al MINSAP sobre el ensayo. Se firmaron los convenios o contratos, entre las instituciones participantes antes del inicio del estudio. Se realizó una reunión con todos los integrantes de la investigación para la discusión del protocolo y unificación de criterios.

Aseguramiento de recursos indispensables:

Quedó debidamente acordado, y fue cumplido el suministro del candidato vacunal por el IFV. El resto de los recursos necesarios para el ensayo (jeringuillas estériles desechables, guantes desechables, y otros insumos de laboratorio) fueron suministrados por el IFV y el MINSAP. De igual forma, se garantizó el material de oficina necesario para el buen desempeño del estudio. Los recursos humanos necesarios para el estudio fueron dispuestos por las Unidades del Sistema de Salud involucradas (ANEXO 6), previa coordinación con las direcciones de las instituciones. Los investigadores fueron debidamente entrenados por el Promotor y los investigadores principales.

Actividades previas al inicio del ensayo:

- ✓ Se realizó 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 seleccionaron los equipos de investigación por cada sitio clínico, se analizaron los Curriculum Vitae de cada integrante para definir las funciones dentro de la investigación. Se realizaron talleres de capacitación, que fueron impartidos por un equipo de investigadores seleccionados.

Autorizaciones y aprobaciones:

El protocolo fue presentado al CEI del IHI, para su revisión y aprobación. Este comité dictaminó el cumplimiento de los principios éticos en la investigación a través de la carta de aprobación del CEI. Además, fue informado permanentemente sobre la marcha del estudio y participó activamente en calidad de observador. El dictamen otorgado por el CEI, conjuntamente con el Protocolo del estudio y el Manual del Investigador, fueron entregados al CECMED para su revisión y solicitud de autorizo de inicio de ejecución del estudio.

Las modificaciones al Protocolo, fueron sometidas a la aprobación del CEI y del CECMED, previo a su implementación.

Cuestiones sobre confidencialidad:

Toda información del ensayo es confidencial. Se precisó que:

- ✓ El Investigador/Institución garantizara 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 están 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.

22. 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:10.100/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.

23. ANEXOS

Anexo 1: Protocolo de Ensayo Clínico

Anexo 2: Modificaciones al Protocolo

Anexo 3: Cuaderno de Recogida de Datos.

Anexo 4: Hoja de Información para el sujeto y Consentimiento Informado.

Anexo 5: Comités de Ética y Revisión.

Anexo 6: Investigadores y Centros.

Anexo 7: Listado de pacientes.

Anexo 8: Esquema de aleatorización.

Anexo 9: Certificados de auditorías.

ANEXO 1. PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

Entregado al CECMED

ANEXO 2. MODIFICACIONES AL PROTOCOLO

Tramitados oportunamente ante la autoridad regulatoria. Copia del documento entregado se presenta a continuación:

Tabla resumen con las modificaciones realizadas a la versión 1.0 del protocolo del estudio 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”, que generaron una nueva versión 1.1

VERSIÓN 1.0	VERSIÓN 1.1
<p>VI: DISEÑO DEL ESTUDIO</p> <p>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 60% de la unión RBD con ACE2. En caso de que la inmunogenicidad con una dosis de la vacuna sea insuficiente, se analizará el empleo de una dosis adicional a los individuos que no alcancen una inhibición \geq70% de la unión RBD:ACE2.</p>	<p>VI: DISEÑO DEL ESTUDIO</p> <p>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. NOTA: Por error en la transcripción del protocolo aparece el 60% como respuesta inmune satisfactoria, debe ser superior al 70%. Fue rectificado en este acápite y en otros relacionados con el análisis estadístico como señalaremos luego.</p>
<p>VIII TRATAMIENTO</p> <p>Seguimiento de los sujetos.</p> <p>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; en coordinación con la Atención Primaria de Salud, según lo establecido en el Capítulo 4 del “Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19” (6). En especial se seguirán:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Eventos adversos graves. -Mujeres incluidas que resulten embarazadas en ese período. -Sujetos vacunados que resulten contactos, sospechosos y enfermos de COVID 19. <p>Se medirán por asociación de bases de datos del estudio y sistemas de Geolocalización habilitados al efecto.</p>	<p>VIII TRATAMIENTO</p> <p>Seguimiento de los sujetos.</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Eventos adversos graves. -Mujeres incluidas que resulten embarazadas en ese período. -Sujetos vacunados que resulten contactos, sospechosos y enfermos de COVID 19. <p>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.</p>

ANEXO II: HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL SUJETO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO
¿Cuál es el objetivo y las características del estudio?

Usted será asignado al estrato clínico que le corresponda, y recibirá una dosis del candidato vacunal anti-SARS-CoV-2. **En caso que la respuesta inmune sea inferior a la esperada pudiéramos ofrecerle una dosis adicional a los 28 días.**

Al concluir el estudio será informado de los resultados.

¿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. **En el supuesto que su respuesta inmune a los 28 días, no alcance los niveles predefinidos en el protocolo del estudio, se le ofertaría una segunda dosis.**

ANEXO II: HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL SUJETO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO
¿Cuál es el objetivo y las características del estudio?

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.

¿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.

ANEXO V: TARJETA DE IDENTIFICACIÓN DEL SUJETO EN ENSAYOS CLÍNICOS

Cumplimiento del tratamiento:

Fecha vacunación: _____

Firma y Cuño médico que certifica:

Fecha dosis adicional: _____

Firma y Cuño médico que certifica:

ANEXO V: TARJETA DE IDENTIFICACIÓN DEL SUJETO EN ENSAYOS CLÍNICOS

Cumplimiento del tratamiento:

Fecha vacunación: _____

Firma y Cuño médico que certifica:

<p>X. EVALUACION DE LA RESPUESTA Tabla 5. Descripción de las variables relacionadas con la inmunogenicidad Proporción de sujetos con niveles de anticuerpos detectados en un ELISA cuantitativo, equivalente a una inhibición del 60% de la unión RBD con ACE2.</p>	<p>X. EVALUACION DE LA RESPUESTA Tabla 5. Descripción de las variables relacionadas con la inmunogenicidad Proporción de sujetos con niveles de anticuerpos detectados en un ELISA cuantitativo, equivalente a una inhibición del 70% de la unión RBD con ACE2.</p>
<p>XII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO 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 60% 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 60% de la unión RBD con ACE2). $RII_{j,m}$: # de pacientes con niveles de anticuerpos IgG, equivalentes a una inhibición mayor al 60% de la unión RBD con ACE2. Análisis Beneficio-Riesgo. $Beneficio_3$ = Proporción de individuos con niveles de anticuerpos IgG, equivalentes a una inhibición del 60% de la unión RBD con ACE2.</p>	<p>XII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO 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). $RII_{j,m}$: # de pacientes con niveles de anticuerpos IgG, equivalentes a una inhibición mayor al 70% de la unión RBD con ACE2. Análisis Beneficio-Riesgo. $Beneficio_3$ = Proporción de individuos con niveles de anticuerpos IgG, equivalentes a una inhibición del 70% de la unión RBD con ACE2.</p>

ANEXO 3

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



SOBERANA 01B

IFV/COR/07

Versión 1.1

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)	95 de 133
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)	96 de 133
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)	97 de 133
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)	98 de 133
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)	99 de 133
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)	100 de 133
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

Sitio Clínico: |_|_|_|_|

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

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)	101 de 133
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)	102 de 133
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

Sitio Clínico:|_|_|_|_|

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

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)	103 de 133
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)	104 de 133
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)	105 de 133
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"/> No <input type="checkbox"/>
15		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
16		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
17		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
18		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
19		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
20		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
21		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
22		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
23		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
24		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
25		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
26		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

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)	106 de 133
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)	107 de 133
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)	108 de 133
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)	109 de 133
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (dd/mm/aa)	

Sitio Clínico: |_|_|_|_|

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

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)	110 de 133
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _ (dd/mm/aa)	

ANEXO 4

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

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 5**COMITÉS DE ÉTICA Y REVISIÓN****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

ANEXO 6

INVESTIGADORES Y CENTROS

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
Lis. 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. Aniurka 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. Nivaldo 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 Sejjido	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 Frómata 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 7
LISTADO DE PACIENTES**

N	Nombres y Apellidos	Edad	Antecedentes de COVID
01	Adailys de la Caridad Torres Ayala	31	Asintomático
03	Alejandro Sarmiento Padrón	30	Leve
04	Alexis Cazares Gómez	50	Leve
05	Amarily Torres Rodríguez	22	IgG+
06	Beatriz Íñiguez Carreoso	57	Leve
07	Carlos Miguel Latuff Carmenate	55	Asintomático
09	Dayana Tamayo Ortega	28	Asintomático
10	Elizabeth Fernández Fernández	49	Leve
11	Esther Quintana García	56	Leve
13	Fidel Enrique Rendón Flores	31	Asintomático
14	Glenda De La Caridad Ruiz Moya	22	IgG+
15	Henry Miranda Romero	40	Asintomático
16	Humberto Destrade Morejón	30	Asintomático
18	Joan Hidalgo Ramírez	34	Leve
19	Jorge Rogelio Laffita Fernández	55	IgG+
20	Jorge Luis Llanos Lima	57	IgG+
22	Leonardo Adrián Sarría Fuentes	25	IgG+
23	Lissette Chao González	47	Leve
25	María de los A Rodríguez Martínez	53	Asintomático
27	María Regla Aquia Santana	51	IgG+
29	Marlene Ramona Pérez Tornes	48	Leve
32	Octavio Garaicoa Abreu	58	Leve
33	Pablo Hernández Viñas	35	Asintomático
35	Rayner Amir Lasseria Echegoy	39	Asintomático
36	Saily González Núñez	37	IgG+
37	Sonmy Gálvez Torriente	45	Leve
38	Susej Rodríguez Orta	43	Leve
39	Wilfredo Betancourt Castillo	24	Asintomático
40	Yuvicel Guerra Rodríguez	48	IgG+
44	Maykel Varona Villena	40	IgG+

ANEXO 8**ESQUEMA DE ALEATORIZACIÓN**

El estudio no es aleatorizado. Se administró el candidato vacunal a cada uno de los sujetos de los tres estratos. La selección de los sujetos para alcanzar el tamaño de muestra en cada estrato debía realizarse mediante muestreo simple aleatorio, respecto a los sujetos evaluados que satisfagan los criterios de selección; sin embargo no fue necesario, ya que la cantidad global de los convalecientes que cumplieron con los criterios de selección no sobrepasaron los 30 planificados. Respecto a cada estrato, el compuesto por convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, quedó conformado con 11 sujetos, 10 asintomáticos y 9 individuos con antecedentes de infecciones subclínicas (IgG anti-SARS-CoV-2 y PCR negativos). Si bien a priori se consideró que cada estrato estuviera constituido por 10 sujetos, el cálculo del tamaño muestral no tuvo en cuenta esta condición, ya que como se estableció en el Protocolo, se propuso la inclusión de 30 sujetos, independientemente del estrato definido según antecedente clínico.

ANEXO 9**CERTIFICADOS DE AUDITORÍAS**

Los informes de las ocho auditorías realizadas por el CENCEC son muy amplios. Incluimos tan solo la “Carta al Investigador” conclusiva de cada uno. Por otra parte se realizaron siete evaluaciones iniciales, a las distintas instituciones que participaron de una u otra forma en el estudio clínico.

REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD		
Modelo	Código: -	Versión: 9

CARTA AL INVESTIGADOR

Título abreviado del EC: Soberana 01B

Nombre del Investigador: Dr. Arturo Chang Monteagudo

Sitio clínico: IHI

Fecha de la visita: 09/01/21 (dd/mm/aa)

Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:

El contrato entre el promotor y el sitio clínico está en proceso de firmas autorizadas.

Acción: Completar el proceso del Contrato

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: MsC. Pedro Pablo Guerra Chaviano, Lic Anaelys Regla Maceo, Lic. Anabel Amador García, Lic Claudia Rodríguez Zamora

Firma del Investigador Principal/Responsable: Dr. Arturo Chang Monteagudo

REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD		
Modelo	Código: –	Versión: 9

CARTA AL INVESTIGADOR

Título abreviado del EC: Soberana 01B

Nombre del Investigador: Dr. Arturo Chang Monteagudo

Sitio clínico: IHI

Fecha de la visita: 09/01/21(dd/mm/aa)

Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:

No se encuentra disponible en el Laboratorio el Registro de Pacientes Evaluados, Incluidos/No Incluidos.

Acción: La CIC entregará el Registro actualizado a la Co-investigadora. **Fecha de cumplimiento:** 16/101/21

No se encuentra disponible el Plan de Calibración y Mantenimiento de los equipos ni la evidencia de su cumplimiento en el Laboratorio de Citomorfología.

Acción: El Investigador Principal orientará al responsable de Electromedicina que deberá entregar en el servicio dicho plan. **Fecha de cumplimiento:** 16/101/21

De la documentación antes del inicio no se archiva el Informe del Taller de Inicio.

Acción: Se deberá archivar copia del Informe. Responsabilidad: CENCEC. **Fecha de cumplimiento:** 16/01/21

No se archiva el Compromiso de Inclusión.

Acción: Solicitar al IP dicho documento. **Fecha de cumplimiento:** 16/01/21

No se archiva la evidencia de BPC de los investigadores involucrados en el estudio.

Acción: Solicitar al Promotor y al Dpto. de Docencia del CENCEC. Responsabilidad: Promotor/CENCEC. **Fecha de cumplimiento:** 16/01/21

No se archiva la copia del Formulario de CI de los sujetos (ATR_005, FERF_13, GCRM_14, YGR_40, MVV_44)

Acción: El IP deberá archivar los Formularios de CI. **Fecha de cumplimiento:** 16/01/21

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: MSc. Pedro Pablo Guerra Chaviano, Lic. Anaelys Regla Maceo, Lic. Anabel Amador García, Lic. Claudia Rodríguez Zamora

Firma del Investigador Principal/Responsable: Dr. Arturo Chang Monteagudo.

REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD		
Modelo	Código: –	Versión: 9

CARTA AL INVESTIGADOR

Título abreviado del EC: Soberana 01B

Nombre del Investigador: Dr. Arturo Chang Monteagudo

Sitio clínico: IHI

Fecha de la visita: 16/01/21 (dd/mm/aa)

<p>Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:</p> <p>Actualizar PNO de Administración del PI.</p> <p>Responsable: Promotor.</p> <p>Actas de reuniones del CEI para aprobación del Protocolo sin detallar los aspectos debatidos.</p> <p>Acción: Completar las actas con las discusiones realizadas en la reunión de aprobación del Protocolo.</p> <p>Responsable: Presidenta del CEI</p> <p>Están pendiente los resultados de los títulos de anticuerpos neutralizantes procesados en el Laboratorio de la Defensa Civil.</p> <p>Acción: El Promotor se encargará de buscar los resultados de estos estudios.</p> <p>Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: MSc. Pedro Pablo Guerra Chaviano, Lic. Anaelys Regla Maceo, Lic. Anabel Amador García, Lic. Claudia Rodríguez Zamora</p> <p>Firma del Investigador Principal/Responsable: Dr. Arturo Chang Monteagudo</p>

REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD		
Modelo	Código: -	Versión: 9

CARTA AL INVESTIGADOR

Título abreviado del EC: Soberana 01B

Nombre del Investigador: Dr. Arturo Chang Monteagudo

Sitio clínico: IHI

Fecha de la visita: 19/01/21 (dd/mm/aa)

<p>Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:</p> <p>Actualizar PNO de Administración del PI. Responsable: Promotor.</p> <p>Actas de reuniones del CEI para aprobación del Protocolo sin detallar los aspectos debatidos. Acción: Completar las actas con las discusiones realizadas en la reunión de aprobación del Protocolo. Responsable: Presidenta del CEI</p> <p>Están pendiente los resultados de los títulos de anticuerpos neutralizantes procesados en el Laboratorio de la Defensa Civil. Acción: El Promotor se encargará de buscar los resultados de estos estudios.</p> <p>Los laboratorios no cuentan con el Listado de pacientes evaluados/incluidos Acción: La CIC entregará dicho listado en todos los Laboratorios involucrados en el estudio.</p> <p>Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: MSc. Pedro Pablo Guerra Chaviano, Lic. Anaelys Regla Maceo, Lic. Anabel Amador García, Lic. Claudia Rodríguez Zamora</p> <p>Firma del Investigador Principal/Responsable: Dr. Arturo Chang Monteagudo</p>

REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD		
Modelo	Código: –	Versión: 9

CARTA AL INVESTIGADOR

Título abreviado del EC: Soberana 01B

Nombre del Investigador: Lic. Enrique Noa Romero

Sitio clínico: Laboratorio Centro de Investigaciones Científicas de la Defensa Civil.

Fecha de la visita: 03/02/21 (dd/mm/aa)

Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:

El registro global e individual del test de neutralización no están disponibles ya que las muestras de evaluación inicial y tiempo 14 llegaron el día 01/02/21.

El investigador responsable informa que demoran 15 días.

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: Lic. Anaelys Regla Maceo, Lic. Anabel Amador González

Firma del Investigador Principal/Responsable: Lic. Enrique Noa Romero

REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD		
Modelo	Código: –	Versión: 9

CARTA AL INVESTIGADOR

Título abreviado del EC: Soberana 01B

Nombre del Investigador: Dra. Yaíma Zúñiga Rosales

Sitio clínico: Laboratorio PCR. Centro de Nacional de Genética Médica

Fecha de la visita: 04/02/21 (dd/mm/aa)

Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:

La Actas de entrega de los resultados realizados durante el estudio ni de los realizados al inicio se pudo verificar.

Acción: Investigadora Responsable se encargará de archivar en la carpeta las Actas de Entrega de Resultados.

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: Lic. Anaelys Regla Maceo, Lic. Claudia Rodríguez Zamora

Firma del Investigador Principal/Responsable: Dra. Yaíma Zúñiga Rosales

REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD		
Modelo	Código: -	Versión: 9

CARTA AL INVESTIGADOR

Título abreviado del EC: Soberana 01B

Nombre del Investigador: Dr. Arturo Chang Monteagudo

Sitio clínico: IHI

Fecha de la visita: 05/02/21 (dd/mm/aa)

Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:

Las Actas de reuniones del CEI para aprobación del Protocolo están sin detallar los aspectos debatidos. El 26/01/21 recibimos la visita de la presidenta de CEI, que revisó el seguimiento de los Eventos Adversos, pero aún no tenemos el informe que evidencia dicha visita.

Acción: Completar las actas con las discusiones realizadas en la reunión de aprobación del Protocolo. Hacer informe de Visita de seguimiento al ensayo.

Responsable: Presidenta del CEI

Están pendiente los resultados de los títulos de anticuerpos neutralizantes (evaluación inicial y 7mo día) procesados en el Laboratorio de la Defensa Civil.

Acción: El Promotor se encargará de buscar los resultados de estos estudios.

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: MSc. Pedro Pablo Guerra Chaviano, Lic. Anaelys Regla Maceo, Lic. Anabel Amador García, Lic. Claudia Rodríguez Zamora

Firma del Investigador Principal/Responsable: Dr. Arturo Chang Monteagudo

REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD		
Modelo	Código: –	Versión: 9

CARTA AL INVESTIGADOR

Título abreviado del EC: Soberana 01B

Nombre del Investigador: Dr. Arturo Chang Monteagudo

Sitio clínico: IHI

Fecha de la visita: 13/02/21 (dd/mm/aa)

Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:

Las Actas de reuniones del CEI para aprobación del Protocolo están sin detallar los aspectos debatidos. El 26/01/21 recibimos la visita de la presidenta de CEI, que revisó el seguimiento de los Eventos Adversos, pero aún no tenemos el informe que evidencia dicha visita.

Acción: Completar las actas con las discusiones realizadas en la reunión de aprobación del Protocolo. Hacer informe de Visita de seguimiento al ensayo.

Responsable: Presidenta del CEI

Están pendiente los resultados de los títulos de anticuerpos neutralizantes (evaluación inicial y 7mo día) procesados en el Laboratorio de la Defensa Civil.

Acción: El Promotor se encargará de recoger los resultados de estos estudios.

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: MSc. Pedro Pablo Guerra Chaviano, Lic. Anaelys Regla Maceo, Lic. Anabel Amador García, Lic. Claudia Rodríguez Zamora

Firma del Investigador Principal/Responsable: Dr. Arturo Chang Monteagudo
