



DIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS & EVALUACIÓN DE IMPACTO

INFORME FINAL ENSAYO CLÍNICO

“Estudio exploratorio de la vacuna SOBERANA Plus ST, para evaluar su reactogenicidad e inmunogenicidad en adultos procedentes de Italia: convalecientes de COVID-19, y en sujetos sin antecedentes de esta enfermedad inmunizados previamente contra SARS-CoV-2”

SOBERANA PLUS TURIN

IFV/COR/16

RPCEC 00000397

Julio 2022

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

1 SINOPSIS

Se realizó un estudio exploratorio de la vacuna SOBERANA Plus ST, prospectivo, abierto, no controlado, en grupos paralelos y multicéntrico (Cuba e Italia), para evaluar la reactogenicidad e inmunogenicidad de una dosis de esta vacuna en adultos procedentes de Italia.

1.1 Objetivo General:

Evaluar la reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna SOBERANA Plus ST contra el SARS-CoV-2 en adultos procedentes de Italia: convalecientes de COVID-19 leve o moderado, así como en sujetos sin antecedentes de haber padecido esta enfermedad e inmunizados previamente contra el SARS-CoV-2.

1.2 Objetivos Específicos:

1. Evaluar la reactogenicidad de una dosis de SOBERANA Plus ST en adultos procedentes de Italia: convalecientes de COVID-19 leve o moderado, así como en sujetos sin antecedentes de haber padecido esta enfermedad e inmunizados previamente contra el SARS-CoV-2.
2. Evaluar la inmunogenicidad de una dosis de SOBERANA Plus ST en adultos procedentes de Italia: convalecientes de COVID-19 leve o moderado, así como en sujetos sin antecedentes de haber padecido esta enfermedad e inmunizados previamente contra el SARS-CoV-2.

Población: Se planificaron dos grupos, cada uno de hasta 30 voluntarios. El primero estaría constituido por convalecientes procedentes de Italia con antecedentes de cuadro clínico leve o moderado de COVID-19. Adultos, de cualquier sexo, en edades comprendidas entre los 19-59 años, que otorgaran su consentimiento de participación y que cumplieran con los criterios de selección. El segundo por voluntarios procedentes de Italia, sanos, de cualquier sexo, en edades comprendidas entre los 19-59 años de edad, sin antecedentes de haber padecido la COVID-19 y vacunados contra el SARS-CoV-2, que otorgaran también su consentimiento de participación y que cumplieran con los criterios de selección. Durante el prereclutamiento realizado en Italia, y el reclutamiento realizado en Cuba fueron excluidos los voluntarios del grupo de convalecientes, por lo que el estudio se limitó al segundo grupo, constituido por voluntarios previamente inmunizados con otras vacunas contra el SARS-CoV-2.

Tratamiento: Una dosis de SOBERANA Plus ST (50 µg de d-RBD adyuvado en gel de hidróxido de aluminio).

Generalidades: Los eventos adversos fueron evaluados durante una hora 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 inmunogenicidad se estudió mediante la determinación de los niveles de anticuerpos IgG específicos anti-RBD y la inhibición in vitro de la unión del RBD a su receptor ACE2, incluyendo la determinación de los títulos inhibitorios (TI) 50; técnicas realizadas en Cuba, y la neutralización viral contra las variantes D614G, beta, delta y omicron, en el Hospital “Amedeo di Savoia”, Italia, y en el Laboratorio de la Defensa Civil de Cuba. Se comparó la respuesta inmune detectada antes de vacunar con SOBERANA Plus ST, con la alcanzada 28 días después de la vacunación.

Variable principal: En este estudio se exploró la reactogenicidad e inmunogenicidad de SOBERANA Plus ST en las poblaciones evaluadas. No se definió “Respuesta Inmune Satisfactoria”.

Resultados más importantes: Durante este estudio se demostró que el Producto en Investigación era seguro y bien tolerado. Los eventos adversos relacionados con la vacunación fueron escasos (37% de los sujetos), todos leves, predominando el dolor en el sitio de la vacunación. Todas las variables inmunológicas evaluadas aumentaron significativamente después de la vacunación: concentración de anticuerpos anti-RBD, inhibición in vitro de la interacción RBD:ACE2, TI50 y la prueba de neutralización in vivo. A destacar la respuesta neutralizante inducida por la vacuna contra todas las variantes de SARS-CoV-2 evaluadas.

2 TABLA DE CONTENIDO

1	SINOPSIS	2
1.1	Objetivo General:	2
1.2	Objetivos Específicos:	2
2	TABLA DE CONTENIDO	4
3	LISTA DE DE ABREVIATURAS Y TÉRMINOS	7
4	ÉTICA	9
4.1	Revisiones y Aprobaciones del protocolo del ensayo:	9
4.2	Aspectos éticos en la conducción del ensayo	10
4.3	Información al sujeto y consentimiento:.....	13
5	INFORMACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	14
6	INTRODUCCIÓN	18
7	OBJETIVOS E HIPOTESIS.....	19
7.1	Objetivo General:	19
7.2	Objetivos Específicos:	19
7.3	Hipótesis de trabajo.	19
8	PLAN DE INVESTIGACIÓN.....	20
8.1	Diseño general del ensayo:	20
8.2	Discusión del diseño del ensayo:	22
8.3	Selección de los sujetos:	22
8.3.1	Universo de estudio y criterios diagnósticos:.....	22
8.3.2	Criterios de inclusión (ambos grupos):.....	23
8.3.3	Criterios de exclusión:	23
8.3.4	Criterios de Salida:.....	25
8.3.5	Criterios de Interrupción:	25
8.4	Tratamiento:.....	26
8.4.1	Tratamiento administrado:	26
8.4.2	Identificación del producto:	26
8.4.3	Método de asignación a los tratamientos:.....	27
8.4.4	Selección de dosis:.....	27
8.4.5	Cegamiento:	28

8.4.6	Tratamiento concomitante:	28
8.4.7	Cumplimiento del tratamiento:.....	28
8.5	Variables de eficacia y seguridad:	29
8.5.1	Mediciones de eficacia y seguridad:	29
8.5.2	Idoneidad de las mediciones:.....	33
8.5.3	Variables principales y criterio para evaluar la eficacia y seguridad:.....	35
8.6	Aseguramiento de la calidad:.....	37
8.7	Métodos Estadísticos:.....	39
8.7.1	Plan de análisis estadístico:	39
8.7.2	Determinación del tamaño de la muestra:	42
8.7.3	Recolección y manejo de datos:.....	42
8.7.4	Cambio en la conducción del estudio o en los análisis planificados	43
9	SUJETOS PARTICIPANTES	44
9.1	Disposición de pacientes:	44
9.2	Desviaciones del protocolo:.....	44
10	EVALUACIÓN DE LA INMUNOGENICIDAD (EFICACIA)	47
10.1	Grupos de datos analizados:	47
10.2	Demografía y otras características de línea base:	47
10.3	Mediciones de Cumplimiento del Tratamiento:.....	49
10.4	Resultados de la Eficacia y Tabulaciones de los Datos de los sujetos individuales:..	49
10.4.1	Análisis de la Eficacia:	49
10.4.2	Temas Analíticos/Estadísticos.	55
10.4.3	Ajuste por covariables.	56
10.4.4	Manipulación de los abandonos y de datos perdidos.....	59
10.4.5	Análisis interino y Monitoreo de datos.	59
10.4.6	Interacciones Medicamento-Enfermedad y Medicamento-Medicamento	60
10.4.7	Conclusiones de eficacia.....	60
11	EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. EVENTOS ADVERSOS	61
11.1	El grado de exposición:	61
11.2	Eventos Adversos.....	61
11.2.1	Breve Resumen de los Eventos Adversos.....	61
11.2.2	Análisis de los Eventos Adversos.....	62
11.3	Eventos Adversos Graves.	65

11.4	Evaluación del Laboratorio Clínico.	65
11.4.1	Evaluación de Cada Parámetro de Laboratorio.....	65
11.5	Conclusiones de seguridad.	65
12	ANÁLISIS BENEFICIO-RIESGO.....	65
13	CONCLUSIONES.....	66
14	TABLAS Y FIGURAS NO INCLUIDAS EN EL TEXTO	67
15	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
16	ANEXOS	70
16.1	ANEXO 1. PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO.....	71
16.2	ANEXO 2. MODIFICACIONES AL PROTOCOLO	72
16.3	ANEXO 3. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	73
16.4	ANEXO 4: HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.	89
16.5	ANEXO 5: COMITÉS DE ÉTICA Y REVISIÓN.....	95
16.6	ANEXO 6: INVESTIGADORES Y CENTROS	97
16.7	ANEXO 7: LISTADO DE SUJETOS	100
16.7.1	Registro de Incluidos y No Incluidos.....	100
16.7.2	Sujetos Descontinuados	101
16.7.3	Sujetos excluidos del análisis de eficacia	101
16.7.4	Datos demográficos.....	101
16.7.5	Antecedentes de vacunación	103
16.7.6	Datos de tratamientos previos.....	103
16.7.7	Datos de respuesta de eficacia individual	106
16.7.8	Datos de terapia concomitante.....	106
16.7.9	Listado de eventos adversos	106
16.8	ANEXO 8: ESQUEMA DE ALEATORIZACIÓN.....	107
16.9	ANEXO 9: CERTIFICADOS DE AUDITORÍAS	108
16.10	ANEXO 10. NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES	118

3 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.

CEI: Comité de Ética de las Investigaciones.

CENCEC: Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

CIMD: Comité Independiente de Monitoreo de Datos.

Consulta NO presencial: Para los efectos de este estudio, se definió como la consulta no física, disponible a voluntad del convaleciente ante cualquier eventualidad, mediante llamada telefónica que este realice a los números proporcionados en la “Hoja de Información para el Sujeto” y la “Tarjeta de Identificación”, así como otros números y vías (ejemplo correo electrónico) proporcionados por los investigadores, con el objetivo de informar de cualquier evento adverso o tramitar alguna inquietud. El investigador podría solicitarle al voluntario que se comunicara con el equipo de investigación durante determinados días después de la vacunación, para conocer sobre su estado de salud. Por otra parte, aún y cuando no se establecieran consultas presenciales en determinados períodos, siempre estaría habilitado un consultorio en los sitios clínicos a la que puede acudir el voluntario.

COVID-19 leve: Enfermedad producida por el coronavirus SARS-CoV-2. Definida como leve cuando presenta signos y síntomas no específicos, tales como pérdida de gusto y de 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.

COVID-19 moderada: Cuando además de los signos y síntomas anteriores, el paciente haya presentado tos intensa que puede ser productiva, polipnea, con estertores crepitantes, o presentarse como una neumonía atípica, pero sin signos de insuficiencia respiratoria ni gravedad. Se considera un cuadro clínico moderado, cuando estos pacientes, al igual que los clasificados como COVID-19 leve, no han requerido ingreso en unidades de cuidados intensivos.

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.

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.

Título Inhibitorio 50 (TI50): Medida que indica la cantidad de anticuerpos (título) que se necesita para inhibir in-vitro la interacción entre el RBD y su receptor ACE2 en un 50%. Puede ser identificado en este estudio también por sus siglas en inglés mVNT50 (molecular viral neutralization titer 50).

Test Rápido de Antígenos (TRA): Ensayo inmunocromatográfico para detectar antígenos de forma rápida y sin equipamiento. En este estudio nos referiremos al TRA para el diagnóstico de SARS-CoV-2.

4 ÉTICA

4.1 Revisiones y Aprobaciones del protocolo del ensayo:

- Revisión y aprobación: Aseguramiento de la Calidad del Instituto Finlay.
- Revisión y dictamen: Comité de Ética de las Investigaciones (CEI) del Centro Internacional de Salud “La Pradera”, en La Habana, Cuba.
- Revisión y aprobación: Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), La Habana, Cuba.

Previo al inicio del estudio, el protocolo fue evaluado por el CEI del Centro Internacional de Salud “La Pradera”, en La Habana, Cuba (ANEXO 5). A su vez, el CEI de la Salud y de la Ciencia de Turín, Italia, aprobó un estudio observacional sobre COVID-19 del Hospital “Amedeo di Savoia” de esa ciudad, que ampara el estudio que se propone: “*STUDIO e-COVID. Studio osservazionale sulla malattia COVID-19. Versione 2.0 del 26.09.2021*”. Estos comités están conformados acorde a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), contando con los documentos que avalan su constitución y los procedimientos normalizados de trabajo diseñados para su correcto funcionamiento. Aunque formalmente, se requiere la valoración del CEI del sitio clínico en Cuba, donde se realizará el reclutamiento, la inclusión y la vacunación, también se mantuvo informado el CEI en Italia sobre la marcha del estudio. Ambos comités participaron en el estudio, según la etapa desarrollada en Cuba o Italia.

El dictamen otorgado por el CEI de “La Pradera”, 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 estudio 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 (ANEXO 5), 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 de la vacunación, para de esta forma mostrar las evidencias de seguridad del producto en investigación. También evaluaron los análisis de inmunogenicidad.

Además de informar 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 y se realizó una reunión con todos los integrantes de la investigación para la discusión del protocolo y unificación de criterios.

4.2 Aspectos éticos en la conducción del ensayo

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.

► Justificación de las determinaciones en el estudio. Objetivo de las determinaciones:

- Laboratorio de microbiología: determinar si el sujeto está infectado por el SARS-CoV-2.
- Laboratorio de inmunología: evaluar la respuesta inmunológica estimulada por el candidato vacunal.

► Justificación ética del diseño del estudio

El diseño del ensayo estuvo basado en la evaluación de una dosis de SOBERANA Plus ST en convalecientes de COVID-19 (no evaluados) y en individuos procedentes de Italia que habían sido vacunados previamente con otra vacuna contra el SARS-CoV-2, con las que se obtuvieron datos de reactogenicidad e inmunogenicidad. Este estudio posibilitó obtener información que aumentó el conocimiento sobre la respuesta inmune inducida por SOBERANA Plus ST en la población estudiada, y como consecuencia, sobre la probabilidad de éxito de las próximas investigaciones. El diseño se apoyó en los resultados de los estudios clínicos Fase I, II que han empleado SOBERANA Plus ST en convalecientes, así como el empleo de esta vacuna como tercera dosis en un esquema heterólogo con las vacunas SOBERANA durante ensayos clínicos Fase I, II y III, que han avalado su seguridad e inmunogenicidad.

► 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 1 hora. 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 (en Cuba).
- Durante 28 días se vigilaron los eventos adversos no solicitados, a través de vigilancia pasiva y al día 28 una consulta presencial final en Italia.
- Durante 28 días se vigilaron los eventos adversos graves, aunque no se detectaron durante todo el estudio.
- Se habilitó un Diario de Eventos Adversos electrónico 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.

► **Cuestiones sobre confidencialidad:**

Toda información del ensayo es confidencial. Se precisó que:

- ✓ El Investigador/Institución garantizaría que la información del ensayo no fuera revelada, de ninguna forma a terceras partes, sin el consentimiento escrito de los voluntarios.
- ✓ Los derechos y bienestar de los sujetos humanos estuvieran protegidos. Estos conocerían que tanto los resultados de los estudios de laboratorio como las muestras de los fluidos corporales estarían debidamente protegidos y se conservarían 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 fuera necesaria su utilización.

- ✓ Se precisó además que los datos informados en el ensayo fueran exactos, completos y verificables a partir de las fuentes originales.
- ✓ Los resultados del estudio serían expuestos en un informe final estructurado según el anexo 5 de la regulación 21-2008 de la Autoridad Reguladora Nacional Cubana, CECMED. Dicho informe sería entregado al CECMED y al CEI del estudio.
- ✓ El investigador tendría derecho a publicar o permitir la publicación de cualquier información o material relativo al trabajo; previa consideración del promotor, quien podría solicitar su postergación si fuera necesario proteger algún derecho de propiedad intelectual del producto u otro aspecto.
- ✓ Además, que cualquier propuesta de presentación (manuscrito, resumen, cartel u otra modalidad) para enviar a una revista o evento científico, debería ser enviada antes a los promotores que representan el protocolo, junto con la confirmación de que los demás autores han revisado y estuvieran 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, son asignados y permanecen bajo la propiedad del promotor.
- ✓ Los resultados individuales de la investigación serían 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 serían informados a los directivos de salud de las comunidades, en ambos casos a través de los investigadores responsables de los sitios clínicos.

4.3 Información al sujeto y consentimiento

La información a los sujetos se hizo en italiano, los distintos especialistas participantes en el estudio tuvieron acceso a la documentación en el idioma pertinente: castellano o italiano, según sea su nacionalidad. Los Investigadores Clínicos informaron a los sujetos del diseño del estudio, la vacuna a investigar 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. Se informó a cada sujeto, que en el caso excepcional de que sufriera algún daño como resultado directo del estudio, se le garantizaría toda la atención médica, en Cuba o Italia. Se les informó que toda la información que se generara durante el estudio quedaría debidamente custodiada, de forma tal que se garantizara su confidencialidad, que cualquier información que pudiera ser relevante durante su permanencia en el estudio le sería informada y 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; firmaron el “Formulario de Consentimiento Informado” (ANEXO 4) y conservaron una copia de este documento.

5 INFORMACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA

Título:

“Estudio exploratorio de la vacuna SOBERANA Plus ST, para evaluar su reactogenicidad e inmunogenicidad en adultos procedentes de Italia: convalecientes de COVID-19, y en sujetos sin antecedentes de esta enfermedad inmunizados previamente contra SARS-CoV-2”..

Nombre del medicamento:

SOBERANA Plus ST (Vacuna basada en 50 µg RBD dimérico del virus SARS-CoV-2 en gel de hidróxido de aluminio).

Indicación:

Vacuna profiláctica contra COVID-19.

Título abreviado:

SOBERANA PLUS TURIN.

Código de identificación del protocolo:

IFV/COR/16.

Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos:

00000397.

Fase de investigación:

Estudio exploratorio.

Centro Promotor:

Instituto Finlay de Vacunas (IFV).

Fecha de inicio del ensayo:

16 de noviembre de 2021.

Fecha de terminación:

14 de diciembre de 2022.

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).

Nombres y Apellidos	Teléfonos
MSc. Pedro Pablo Guerra Chaviano	72164207 / 72164220 / 72164221
Lic. Analeys R. Maceo Sinabele	
Lic. Anabel Amador González	
Lic. Leani Martínez García	

Experto médico del Promotor:

Dr. Arturo Chang Monteagudo. Médico Especialista de I Grado en Medicina General Integral y de II Grado 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. Teléfonos: 7846-1146 / 7830-5553.

Investigador Principal:

Dr. Vladimir Daniel Trujillo Machado. Médico Especialista de I Grado en Medicina Interna. Centro Internacional de Salud "La Pradera". Dirección: Calle 15 No. 22210 entre 222A y 234, Siboney, Playa, La Habana, Cuba. Teléfonos, 72725273; 72731441.

Investigadores en los Centros Participantes:

(Ver ANEXO 6)

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 Centro Internacional de Salud “La Pradera”. 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. Se consultó y se mantuvo informado al CEI de la Salud y de la Ciencia de Turín, Italia, del Hospital “Amedeo di Savoia” de esa ciudad, con énfasis en la fase del estudio realizada en Italia. Previo a la inclusión de los sujetos en el estudio, recibieron una amplia información en italiano sobre el 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 la dosis aplicada, para de esta forma mostrar las evidencias de seguridad del producto en investigación. También controlaron 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 “La Pradera”.

Fecha de inicio de la preparación del Informe Final: 10 febrero de 2022.

Fecha de Terminación del Informe Final: 4 de julio de 2022.

Calendario General:

N	Etapa/ Actividad	Fecha de Inicio
1	Planificación/Elaboración del protocolo	Agosto-Octubre 2021
2	Planificación/Preparación de la ejecución	Agosto-Octubre 2021
3	Entrega del protocolo a los CEI	15 Octubre 2021
4	Dictamen CEI	19 Octubre 2021
5	Entrega del protocolo al CECMED	19 Octubre 2021
6	Autorización del CECMED de inicio del estudio	12 Noviembre 2021
7	Taller de Inicio del EC	12 Noviembre 2021
8	Proceso de pre-reclutamiento, evaluación	18 Octubre-10 Noviembre
9	Reclutamiento de sujetos / consentimiento informado /	16 Noviembre
10	Inclusión e Inicio de la Vacunación	16 Noviembre
11	Procesamiento de muestras Entrada a Base de Datos Procesamiento y análisis estadístico Elaboración de Informe Final	16 Noviembre – 31 marzo

6 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 (1-7). Respecto a la posibilidad de volver a padecer la enfermedad hay criterios diversos: algunos investigadores reportan inmunidad en dependencia de los niveles de anticuerpos neutralizantes. Otros estudios aportan evidencias de reinfección, en especial ante la emergencia de nuevas variantes del SARS-CoV-2 (4,8-11).

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 (RBD por sus siglas en inglés). Por ello, se han desarrollado candidatos vacunales basados en el RBD que han demostrado su seguridad e inmunogenicidad, incluyendo las vacunas de la serie SOBERANA (10,12-14).

Existen criterios diversos en cuanto a la necesidad de emplear dosis de refuerzo. Algunos investigadores las han propuesto teniendo en cuenta la declinación progresiva de la protección inducida por vacunas. Otros señalan que se justifican solamente ante individuos con pobre respuesta (15-19). Algunos especialistas consideran que los refuerzos son cuestionables, ya que su uso pudiera disminuir la disponibilidad de vacunas en países en vías de desarrollo, aumentando así las inequidades (15,20-22). Sin embargo, ya se han introducido dosis de refuerzo con esquemas homólogos y heterólogos en varios países (17,19,22,23), y se reporta una elevada inmunogenicidad, aunque persisten las inquietudes en cuanto a la seguridad (19,22,23).

Debemos tener en cuenta que SOBERANA Plus, vacuna de subunidades, ha demostrado ser muy segura e inmunogénica, tanto en individuos naïve como convalecientes, así como eficaz refuerzo en personas previamente inmunizadas con otras vacunas de la serie SOBERANA. Por lo que consideramos que pudiera comportarse de igual forma con vacunas basadas en otras plataformas.

Para dar continuidad a la evaluación clínica de SOBERANA Plus ST, se propuso un estudio exploratorio, para evaluar la reactogenicidad e inmunogenicidad de una dosis de dicha vacuna en adultos procedentes de Italia, convalecientes de COVID-19, e individuos sin antecedentes de haber padecido esta enfermedad e inmunizados previamente contra el SARS-CoV-2. Todos entre los 19 y 59 años de edad y que otorguen su consentimiento de participación.

La evaluación de la inmunogenicidad se realizó a través de la determinación en Cuba de los niveles de anticuerpos específicos anti-RBD y la inhibición in-vitro de la interacción ACE2:RBD, así como la neutralización viral contra diferentes variantes del SARS-CoV-2 en el Hospital “Amedeo di Savoia” de Turín, Italia, y en el Laboratorio de la Defensa Civil de Cuba.

7 OBJETIVOS E HIPOTESIS

7.1 Objetivo General:

Evaluar la reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna SOBERANA Plus ST contra el SARS-CoV-2 en adultos procedentes de Italia: convalecientes de COVID-19 leve o moderado, así como en sujetos sin antecedentes de haber padecido esta enfermedad e inmunizados previamente contra el SARS-CoV-2.

7.2 Objetivos Específicos:

1. Evaluar la reactogenicidad de una dosis de SOBERANA Plus ST en adultos procedentes de Italia: convalecientes de COVID-19 leve o moderado, así como en sujetos sin antecedentes de haber padecido esta enfermedad e inmunizados previamente contra el SARS-CoV-2.
2. Evaluar la inmunogenicidad de una dosis de SOBERANA Plus ST en adultos procedentes de Italia: convalecientes de COVID-19 leve o moderado, así como en sujetos sin antecedentes de haber padecido esta enfermedad e inmunizados previamente contra el SARS-CoV-2.

7.3 Hipótesis de trabajo

No nos propusimos hipótesis de trabajo para este estudio exploratorio. Consideramos que sus resultados nos servirían de base para construir hipótesis para futuros estudios.

8 PLAN DE INVESTIGACIÓN

8.1 Diseño general del ensayo

Estudio exploratorio de la vacuna SOBERANA Plus ST, prospectivo, abierto, no controlado, en grupos paralelos y multicéntrico (Cuba e Italia), para evaluar la reactogenicidad e inmunogenicidad de una dosis de esta vacuna en adultos procedentes de Italia (Fig. 1).

Población: Se planificó incluir dos grupos:

- 1) Hasta 30 convalecientes procedentes de Italia con antecedentes de cuadro clínico leve o moderado de COVID-19. Adultos, de cualquier sexo, en edades comprendidas entre los 19-59 años, que otorgaran su consentimiento de participación y que cumplieran con los criterios de selección.
- 2) Hasta 30 voluntarios procedentes de Italia, sanos, de cualquier sexo, en edades comprendidas entre los 19-59 años de edad, sin antecedentes de haber padecido la COVID-19 y vacunados contra el SARS-CoV-2, que otorgaran su consentimiento de participación y que cumplieran con los criterios de selección.

El grupo de convalecientes no fue evaluado. Solo tres arribaron a la Habana, como explicaremos en el acápite correspondiente, y todos fueron excluidos del estudio.

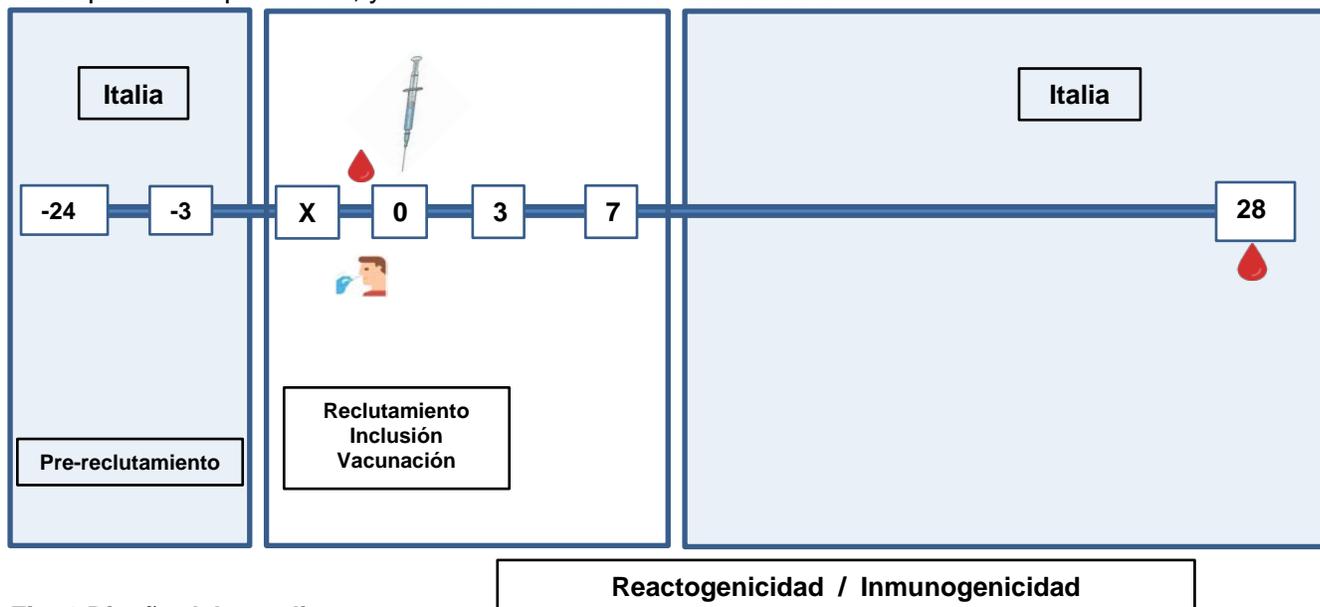


Fig. 1 Diseño del estudio.

Leyenda:  Muestra de Sangre para estudios inmunológicos  Toma de muestra para PCR o TRA.

Documentación:

Protocolo: Entregado a la autoridad regulatoria. Versión 1,0

Modificaciones al Protocolo: No solicitados

Cuaderno de Recogida de Datos (CRD): Anexo 3

CIMD: Ver Anexo 5

Consideraciones Prácticas:

Las resumimos en la siguiente Tabla:

Tabla 1. Distribución de actividades.

Días:	Italia	Cuba: Vacunación y Vigilancia eventos adversos							Italia	
	-24 a -3	Arribo	0	1	2	3	7	--	-- a 27	28
Pre-Reclutamiento	X									
Criterios de Selección	X		X							
PCR o TRA		X								
P. embarazo			X							
Reclutamiento			X							
Inclusión			X							
Muestra de suero para Inmunología			X							X
Vacunación			X							
Consulta Presencial		X	X	X	X	X	X			X
Consulta No presencial								X	X	
CRD			X	X	X	X	X	X	X	X
Diario E.A.			X	X	X	X	X	X	X	X
H.C.			X	X	X	X	X	X	X	X

Notas:

Días -24 a -3: Período de tiempo en que se realiza el pre-reclutamiento de los voluntarios en Italia.

Día Arribo: Se realiza PCR o TRA a su llegada a Cuba.

Día 0: Inclusión y Vacunación.

Días 1,2,3,7: Consultas Presenciales en Cuba, vigilancia activa de eventos adversos.

Regreso a Italia y hasta el día 28: Los investigadores italianos deberán seguir evaluando la ocurrencia de eventos adversos durante el resto del estudio, de forma pasiva mediante el Diario de Eventos Adversos y con una Consulta Presencial el día 28. Realizar las determinaciones inmunológicas; completamiento documentos; informes al Promotor en Cuba y resultados del estudio a los voluntarios.

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos (Electrónico).

Diario E.A: Diario de Eventos Adversos.

H.C: Historia Clínica.

PCR o TRA para SARS-CoV-2: (Cuba).

P. embarazo: (Cuba) se realizará cuando corresponda.

Inmunología: (Los estudios se realizarán antes de vacunar y a los 28 días después de vacunados)

- a) Determinación de anticuerpos IgG anti-RBD. (Cuba).
- b) Determinación de anticuerpos inhibitorios in-vitro de la unión RBD:ACE2 y el título inhibitorio 50 (Cuba).
- c) Ensayo de neutralización con diferentes cepas de virus activos (en el Hospital “Amedeo di Savoia”, Turin, Italia, y en los Laboratorios de la Defensa Civil en Cuba).

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.

8.2 Discusión del diseño del ensayo

El diseño del ensayo se basó en la evaluación de una dosis de SOBERANA Plus ST en convalecientes de COVID-19 procedentes de Italia y en individuos que hubieran sido vacunados previamente con otra vacuna contra el SARS-CoV-2, con las que esperábamos obtener datos de reactogenicidad e inmunogenicidad que aumentaran el conocimiento sobre la respuesta inmune inducida por esta vacuna en la población estudiada, y como consecuencia, sobre la probabilidad de éxito de las próximas investigaciones. El diseño se apoyó en los resultados de los estudios clínicos Fase I y II que han empleado SOBERANA Plus ST en convalecientes, así como el empleo de esta vacuna como tercera dosis en un esquema heterólogo con las vacunas SOBERANA durante ensayos clínicos Fase I, II y III, que han avalado su seguridad e inmunogenicidad.

8.3 Selección de los sujetos

Se realizó un pre-reclutamiento en Italia por los Investigadores Italianos, proceso controlado por vía electrónica por el Investigador Principal y el Promotor en Cuba. Después del arribo a Cuba la selección final de los sujetos fue realizada por los Investigadores Clínicos designados al efecto, liderados por el Investigador Principal del estudio.

8.3.1 Universo de estudio y criterios diagnósticos

Sujetos de cualquier sexo, con edades comprendidas entre 19 y 59 años de edad, de nacionalidad italiana, residentes permanentes en Italia, con antecedentes de ser convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve o moderado y después de 2 meses de haber recibido su alta médica con

PCR o TRA negativo; e individuos aparentemente sanos, sin antecedentes de COVID-19 e inmunizados previamente con otras vacunas contra SARS-CoV-2 entre 3 y 12 meses antes del inicio del estudio.

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de selección para cada uno de los grupos originalmente planificados:

8.3.2 Criterios de inclusión (ambos grupos):

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 34,9 kg/m².

8.3.3 Criterios de exclusion:

A) Convalecientes de COVID-19:

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 grave o crítico por COVID-19. De igual forma quedarían excluidos del estudio los casos de COVID-19 asintomática (subclínica).
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 (Ejs: asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades del tiroides, neurológicas, del sistema hemolinfopoyético, hepatitis crónicas, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, enfermedad psiquiátrica a nivel psicótico, entre otras).
5. Sujetos con inmunodeficiencias congénitas, o inmunodeficiencias adquiridas no resueltas.
6. Sujetos con antecedentes de enfermedad neoplásica que no se encuentre en remisión completa.
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 hacia alguno de los componentes de la vacuna.
11. Participación en algún ensayo clínico de intervención preventiva o terapéutica en los últimos 3 meses.
12. Aplicación de cualquiera otra vacuna contra la COVID-19.
13. Aplicación de otra vacuna preventiva o terapéutica en los últimos 30 días.
14. Tratamiento con inmunomoduladores (bien sean inmunopotenciadores o inmunosupresores) en los últimos 30 días. Ejemplos: esteroides (excepto el uso ocasional de esteroides tópicos o inhalados), citostáticos, interferón, inmunoférón, factor de transferencia, anticuerpos monoclonales, cualquier ganmaglobulina, levamisol, timosina, etc. De igual forma deben excluirse aquellas personas que por su enfermedad de base requieran tratamiento inmunomodulador y que pueda coincidir durante el desarrollo del estudio.
15. Antecedentes de haber recibido transfusión de sangre o hemoderivados en los últimos 3 meses.
16. Sujetos con dificultades para asistir a las consultas de seguimiento previstas.
17. Esplenectomía o disfunción esplénica.
18. Mujeres que en edad fértil NO usen métodos anticonceptivos seguros durante el estudio.
19. Embarazo, puerperio o lactancia.
20. Sujetos con tatuajes en la región deltoidea de ambos brazos.

B) Sujetos inmunizados previamente contra SARS-CoV-2

1. Sujetos con antecedentes de haber padecido COVID-19 en cualquiera de sus formas.
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 (Ejs: asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades del tiroides, neurológicas, del sistema hemolinfopoyético, hepatitis crónicas, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, enfermedad psiquiátrica a nivel psicótico, entre otras).

5. Sujetos con inmunodeficiencias congénitas, o inmunodeficiencias adquiridas no resueltas.
6. Sujetos con antecedentes de enfermedad neoplásica que no se encuentre en remisión completa.
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 hacia alguno de los componentes de la vacuna.
11. Participación en algún ensayo clínico de intervención preventiva o terapéutica en los últimos 3 meses.
12. Aplicación de una vacuna contra el SARS-CoV-2 que no esté incluida dentro del intervalo comprendido entre los 3 y 12 meses antes del reclutamiento.
13. Aplicación de otra vacuna preventiva o terapéutica en los últimos 30 días.
14. Tratamiento con inmunomoduladores (bien sean inmunopotenciadores o inmunosupresores) en los últimos 30 días. Ejemplos: esteroides (excepto el uso ocasional de esteroides tópicos o inhalados), citostáticos, interferón, inunoférón, factor de transferencia, anticuerpos monoclonales, cualquier ganmaglobulina, levamisol, timosina, etc. De igual forma deben excluirse aquellas personas que por su enfermedad de base requieran tratamiento inmunomodulador y que pueda coincidir durante el desarrollo del estudio.
15. Antecedentes de haber recibido transfusión de sangre o hemoderivados en los últimos 3 meses.
16. Sujetos con dificultades para asistir a las consultas de seguimiento previstas.
17. Esplenectomía o disfunción esplénica.
18. Mujeres que en edad fértil NO usen métodos anticonceptivos seguros durante el estudio.
19. Embarazo, puerperio o lactancia.
20. Sujetos con tatuajes en la región deltoidea de ambos brazos.

8.3.4 Criterios de Salida:

No se definieron criterios de salida.

8.3.5 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 positivo a SARS-CoV-2, mediante Prueba Rápida de Antígeno o PCR.
- 4-Cambios en el estado clínico del paciente que justifiquen detener la participación del voluntario durante el transcurso del estudio.
- 5-Fallecimiento del sujeto.

8.4 Tratamiento

8.4.1 Tratamiento administrado

Se incluyó un solo grupo de tratamiento:

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

8.4.2 Identificación del producto

La vacuna SOBERANA Plus ST es una suspensión inyectable; se presentó en bulbo 2R, unidosis, para uso simple, con retapa de color carmelita; contiene un volumen de 0,7 mL; a vacunar 0,5 mL. Cada bulbo se identificó con las etiquetas de producto terminado, teniendo en cuenta que es un estudio abierto.

Cada dosis (0,5 mL) de SOBERANA Plus ST **Lote 1006SP** contiene:

Tabla 2. Composición de SOBERANA Plus ST.

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

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". Se controló que se aplicara la técnica correcta de administración correspondientes a los procedimientos para vacunas por vía IM. Antes de administrar las vacunas se verificó la uniformidad de la suspensión. El proceso de administración del producto fue 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 de "La Pradera" 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.

8.4.3 Método de asignación a los tratamientos

El estudio no es aleatorizado. Se administrará la vacuna en la fortaleza propuesta a los sujetos de ambos grupos incluidos en el estudio

8.4.4 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 han sido inmunizados previamente, bien por infección natural o por haber sido vacunados contra SARS-CoV-2, por lo que deben tener células B de memoria, de ahí 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 este estudio, con lotes experimentales y lotes BPM, que demostraron buenos resultados, tanto para seguridad como inmunogenicidad. Debe tenerse en cuenta que el d-RBD que se empleó fue el mismo usado en ensayos clínicos culminados satisfactoriamente en nuestro país, registrados bajo los códigos: RPCEC00000332 (SOBERANA 01), RPCEC00000338 (SOBERANA 01A), RPCEC00000340 (SOBERANA 02), RPCEC00000347 (SOBERANA 02A), RPCEC 00000349 (SOBERANA 01B), RPCEC 00000366 (SOBERANA Plus), RPCEC00000354 (SOBERANA 02-Fase III), en los que se ha evidenciado la seguridad del inmunógeno vacunal.

8.4.5 Cegamiento

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

8.4.6 Tratamiento concomitante

La administración de medicamentos inmunomoduladores fue un criterio de exclusión del estudio. Se registraron los medicamentos que el sujeto consumió 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) todos aquellos medicamentos que el sujeto consumió durante el estudio.

8.4.7 Cumplimiento del tratamiento

Una vez vacunados los sujetos, la enfermera vacunadora completó el Registro de Administración del Producto en Investigación, con la fecha y hora de la vacunación y la firma del sujeto como constancia de que recibió la vacuna o el placebo; además, en la Historia Clínica quedó reflejado la dosis y volumen aplicado, así como la zona anatómica de aplicación del producto.

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

8.5 Variables de eficacia y seguridad

8.5.1 Mediciones de eficacia y seguridad

Se mantuvo la vigilancia de la seguridad y reactogenicidad durante este estudio Fase II. 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 anormalidad congénita en la descendencia del sujeto. Además, se consideraron 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, teniendo en cuenta especialmente los detectados en otros ensayos clínicos en que se empleó SOBERANA Plus ST. Estos eventos fueron vigilados de forma activa durante los 7 primeros días posteriores a la vacunación. Fueron registrados 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 3**):

Tabla 1. 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

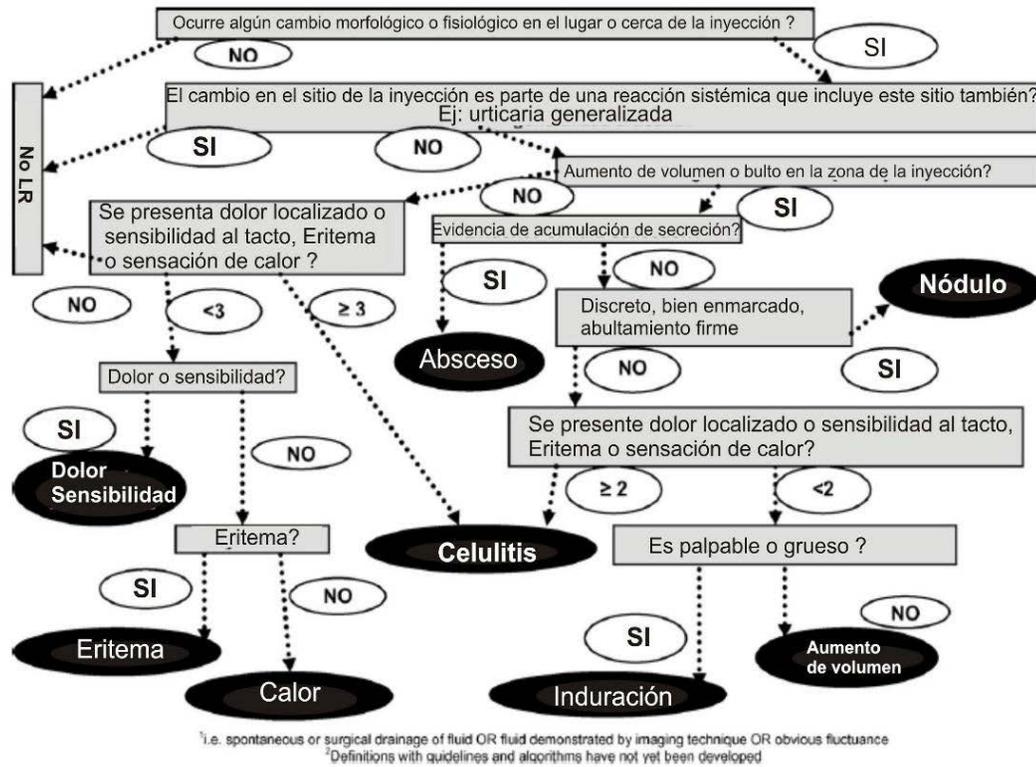


Fig. 2. Algoritmo para la identificación de los Eventos Adversos locales

Legenda: LR: Reacción Local

► **Eventos Adversos sistémicos:**

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

Tabla 2. 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 eventos 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 (24,25).

8.5.2 Idoneidad de las mediciones

► **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 1 hora posterior a la administración de la vacuna.
- Una vez concluida, el Investigador Clínico le activó al sujeto el Diario de Eventos Adversos (electrónico) para ser completado durante el tiempo que no estuviera 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.
- Durante los primeros 7 días postvacunación se vigilaron los eventos adversos solicitados locales y sistémicos durante las primeras 72 horas. Los días 4, 5 y 6 siguientes se realizó vigilancia pasiva (consulta no presencial) y al 7mo día consulta presencial.
- Durante 28 días se vigilaron los eventos adversos no solicitados, añadiendo una consulta presencial final el día 28.

La información generada en estas consultas fue 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 durante la 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 (24,25).

► 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.

El análisis de causalidad de los EA se realizó teniendo en cuenta todos los elementos para su evaluación y fue analizada por una comisión integrada por el Investigador Principal, el médico que siguió el caso 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 reporte 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 los tratamientos concomitantes y la verificación de los criterios de inclusión/exclusión o interrupción del ensayo.

Tabla 3. Distribución de las determinaciones de laboratorio según tiempos de evaluación.

Determinaciones	Italia y Cuba Día 0	Cuba Día 0	Italia y Cuba Día 28	Cuba Día 28
PCR o TRA SARS-CoV-2	-	X	-	-
Prueba de embarazo	-	X	-	-
Anticuerpos anti-RBD	-	X	-	X
Inhibición in vitro de RBD:ACE2	-	X	-	X
Título inhibitorio 50	-	X	-	X
Título de Anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2	X	-	X	-

8.5.3 Variables principales y criterio para evaluar la eficacia y seguridad

A. Evaluación de la reactogenicidad:

- **Variables independientes:** Edad, Color de la piel, Sexo, Tiempo transcurrido desde el alta médica en el grupo de convalecientes, Tiempo transcurrido de la vacunación contra COVID-19 en el grupo previamente inmunizado.
- **Variables dependientes:** Cada uno de los eventos adversos que puedan presentarse en el estudio. Se definirá para cada evento presentado: tiempo de aparición, duración, intensidad, gravedad y desenlace (**Tabla 6**).

Tabla 4. Descripción de las variables relacionadas con la seguridad.

Variable	Tipo	Criterios	Evaluación
Descripción del EA solicitado	Nominal	Cualquier signo o síntoma que aparezca después de la vacunación y hasta 7 días que esté declarado como EA solicitado	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, Tiempo transcurrido desde el alta médica en el grupo de convalecientes, Tiempo transcurrido de la vacunación contra COVID-19 en el grupo previamente inmunizado
- **Variables dependientes:**

Tabla 5. Descripción de las variables relacionadas con la inmunogenicidad.

Variable	Tipo	Criterios	Evaluación
Niveles de anticuerpos IgG específicos anti- RBD.	Cuantitativa Continua	Niveles de anticuerpos IgG.	MGT 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.
		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 viral*.	MGT del título de anticuerpos neutralizantes e IC95%. Correlación respecto a los niveles de anticuerpos IgG anti-RBD y la inhibición RBD:ACE2
Inhibición de la interacción RBD:ACE2	Cuantitativa Continua	% de inhibición de la interacción RBD:ACE2 en un rango de dilución a partir de 1/100. Se determinará el TI50, es decir la cantidad de anticuerpos (título) que se necesita para inhibir in-vitro la interacción entre el RBD y ACE2 en un 50%.	Mediana (IC95%) Correlación respecto a: -Niveles de anticuerpos IgG anti-RBD. -Títulos de anticuerpos neutralizantes Número, porcentaje, IC95%

* Variantes de SARS-CoV-2 finalmente estudiadas: D614G, beta, delta, omicron

8.6 Aseguramiento de la calidad
► 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.

► 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 al vacunatorio 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.

► 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 Instituciones involucradas (ANEXO 6), previa coordinación con sus direcciones. Los investigadores fueron debidamente entrenados por el Promotor y los investigadores principales.

8.7 Métodos Estadísticos

8.7.1 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 incluidos, que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, que recibieron la dosis planificada, en los que se disponga de la valoración de las variables y que no tuvieron ninguna desviación mayor al protocolo.

Se consideraron como desviaciones mayores las siguientes:

- ✓ Uso de terapia concomitante no establecida.
- ✓ 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 planificó en esta población todos los individuos que hubieran sido incluidos y 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 planificó estudiar las variables de seguridad y dentro de las variables de efecto las evaluaciones inmunológicas: anticuerpos específicos, % de inhibición RBD:ACE2 y anticuerpos neutralizantes.

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

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

Todas las variables involucradas (de control, variables independientes, principales y secundarias) se resumen del siguiente modo:

- 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.

En cada subgrupo de estudio (convalecientes / sanos vacunados).

► Eventos Adversos. Perfil de reactogenicidad:

- ✓ Se estimó la frecuencia de individuos con eventos adversos graves relacionados con la administración de la vacuna y se calculará el intervalo de confianza 95% correspondiente. En caso de que la frecuencia sea muy baja o muy alta, se estimará el intervalo de confianza usando el enfoque bayesiano.
- ✓ Se estimó la frecuencia de individuos con cada evento adverso.
- ✓ Se mostraron las distribuciones de frecuencias de cada tipo de evento reportado. Similar análisis se hará con la intensidad, la duración, gravedad, resultado y relación de causalidad.
- ✓ Si bien no se establecen hipótesis de seguridad, ni se tiene en cuenta para la estimación del tamaño muestral, se valoró la detención del estudio si en la muestra combinada de ambas poblaciones se detectaran eventos adversos graves que amenazaran la vida del paciente, con asociación de causalidad con la vacuna en estudio, y en una magnitud superior al 5% de los sujetos participantes.

► Evaluación inmunológica:

No se define Respuesta Inmune Satisfactoria; los estudios inmunológicos que se realizaron contribuirán a definirla para los subsiguientes estudios.

Seroconversión (Según nivel de anticuerpos IgG anti-RBD alcanzado a los 28 días de la dosis empleada respecto a los niveles prevacunales):

- ✓ Estimar el intervalo de confianza al 95%.

Título de anticuerpos neutralizantes de virus activo:

- ✓ Se estimó la media geométrica de los títulos de anticuerpos, con el intervalo de confianza al 95% asociado.
- ✓ Se compararon los valores pre y postvacunales usando la prueba t de Student o la prueba U de Mann Whitney (con la variable transformada logaritmicamente), dependiendo del supuesto de aproximación de los datos a una distribución normal.
- ✓ Se estimó la correlación entre los títulos de anticuerpos neutralizantes y los niveles de anticuerpos IgG, el % de inhibición RBD:ACE2, y el título inhibitorio 50, 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).

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

- Se estimó en cada grupo, las medidas de tendencia central, con su intervalo de confianza al 95% o el 25-75 percentil.
- Se compararon los valores pre y postvacunales usando la prueba t de Student o la prueba U de Mann Whitney, dependiendo del supuesto de aproximación de los datos a una distribución normal.

Determinación del título inhibitorio 50 (TI50):

- ✓ Se estimaron las medidas de tendencia central con el intervalo de confianza al 95%.
- ✓ Se compararon los valores pre y postvacunales usando la prueba t de Student o la prueba U de Mann Whitney (con la variable transformada logarítmicamente), dependiendo del supuesto de aproximación de los datos a una distribución normal.

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

Para el diagnóstico de datos aberrantes o extremos se planificó el uso de técnicas descriptivas (rango intercuartil) y gráficas (boxplot y residual plots) en las variables principales de respuesta (Inmunogenicidad). Los casos que visualmente se encontraran 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 manejaron de la siguiente forma:

1. Se comparó la proporción de voluntarios que abandonan el estudio.
2. Siempre que los datos lo permitan se confeccionarían gráficos de tipo Kaplan Meier para evaluar el patrón de abandonos.
3. Se describirían 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 reportara 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 estuviera incompleta, esta sería imputada por el peor caso posible.

8.7.2 Determinación del tamaño de la muestra

No se realizó un cálculo formal del tamaño de la muestra por tratarse de un estudio exploratorio. Sus resultados nos servirán de base para construir hipótesis a confirmar en futuros estudios con esta vacuna. Las dos poblaciones estudiadas se definen a-priori. Se planificó que quedarían constituidas por:

- 1) Hasta 30 convalecientes de COVID-19 procedentes de Italia, de los dos sexos, con cuadro clínico leve o moderado de COVID-19 y en edades comprendidas entre los 19-59 años y después de 2 meses de haber recibido su alta médica con PCR o TRA negativo. Finalmente este grupo no participó en el estudio, como será descrito en el Capítulo 9
- 2) Hasta 30 voluntarios procedentes de Italia, aparentemente sanos, de los dos sexos, en edades comprendidas entre los 19-59 años de edad, sin antecedentes de haber padecido la COVID-19, y vacunados contra el SARS-CoV-2 entre 3 y 12 meses antes del inicio del estudio.

8.7.3 Recolección y manejo de datos

Se utilizó el Sistema Gestor para estudios clínicos “OpenClinica” en su versión Community. La Historia Clínica, el Cuaderno de Recogida de Datos y el Diario de Eventos Adversos son electrónicos. Los dos primeros fueron asequibles para los especialistas de habla castellana e italiana, mediante programas de traducción automática. El Diario de Eventos Adversos en italiano con traducción automática para los especialistas de habla castellana.

Cada vez que se hacía la actualización de la Historia Clínica electrónica, con los datos recogidos del interrogatorio al voluntario, su examen físico, los datos del diario de eventos adversos, así como los resultados de los estudios de laboratorio, el médico investigador llenaba el CRD electrónico con los datos pertinentes. Tuvieron acceso al uso de estos documentos, así como la información que se generara, los especialistas de los sitios clínicos en Cuba e Italia encargados de estos procedimientos.

Estas actividades fueron asesoradas por los especialistas en Manejo de Datos, como se establece en los procedimientos de trabajo.

La limpieza de datos fue realizada por el equipo de Manejo de Datos, mediante la revisión exhaustiva de la documentación, con el objetivo de detectar y eliminar registros corruptos o imprecisos, en caso de información incorrecta, incompleta o inexacta. Dicho equipo gestionó la corrección de los datos erróneos o poco precisos y su sustitución por la información correspondiente, previo análisis con el equipo de investigación.

El Departamento de Manejo de Datos fue responsable del archivo electrónico. La Historia Clínica y el CRD electrónicos estuvieron disponibles para su revisión durante las visitas de Control de Calidad al sitio clínico en Cuba, realizadas por la Dirección de Aseguramiento de la Calidad del IFV y los monitores y auditores del CENCEC; así como las inspecciones realizadas por especialistas del CECMED. De igual forma, pudieron ser revisadas durante la conducción del ensayo en Italia

8.7.4 Cambio en la conducción del estudio o en los análisis planificados

Debido a dificultades logísticas en el Laboratorio del Hospital “Amedeo di Savoia”, no fue posible realizar en esta institución la prueba de neutralización viral con todas las variantes de interés planificadas del SARS-CoV-2 (D614G, alfa, beta, delta); solo se estudiaron en Italia las variantes beta y delta.

Por ello, la evaluación de anticuerpos neutralizantes de virus vivos se complementó en el Laboratorio de la Defensa Civil de Cuba, con experiencia en otros estudios clínicos con vacunas de la serie “Soberana”. Por otra parte, teniendo en cuenta la emergencia de omicron y la disponibilidad de suero, se incluyó esta variante y no se evaluó alfa. Teniendo en cuenta que las técnicas entre los laboratorios difieren y para facilitar la comparación de los resultados, se volvieron a evaluar las variantes beta y delta, por lo que se estudiaron en Cuba por la prueba de neutralización viral: D614G, beta, delta y omicron.

Los análisis se realizaron según lo planificado excepto:

- Se incluyen los análisis correspondientes a las variantes de interés con las determinaciones realizadas en el Laboratorio de la Defensa Civil de Cuba.
- Se realizan análisis de inmunogenicidad según la plataforma de vacunación con el objetivo de evaluar futuras hipótesis sobre la capacidad de refuerzo vacuna-específica.

9 SUJETOS PARTICIPANTES

9.1 Disposición de sujetos

La preselección de los sujetos fue realizada por los Investigadores Clínicos designados en Italia. En Cuba se realizó el reclutamiento final y la inclusión de los voluntarios, seguido por la vacunación.

En Italia se anuncia el ensayo clínico usando las redes sociales y sitios web, organizado por AICEC (Agencia de Intercambio Económico y Cultural con Cuba). La información incluía todos los datos concernientes a la Selección de los Sujetos. Los interesados debían llenar una planilla electrónica. Los datos fueron analizados por los Investigadores Italianos, proceso que fue controlado por el Investigador Principal y el Investigador Promotor en Cuba.

Se inscribieron 20 convalecientes y 188 sujetos inmunizados previamente con otras vacunas.

De los 20 convalecientes, fueron excluidos en Italia 3 por no cumplir con algún criterio de selección; 14 declinaron participar al no poder viajar en la fecha prevista. Finalmente 3 convalecientes arribaron a Cuba, todos ellos excluidos por haber padecido la COVID-19 menos de 2 meses antes del inicio del ensayo.

De los 188 sujetos inmunizados previamente con vacunas de RNAm o de vectores virales, se excluyeron en Italia 98 por no cumplir con algún criterio de selección. De los restantes, 60 decidieron no participar, ya que no podían viajar en la fecha planificada. Finalmente 30 sujetos previamente vacunados llegaron a Cuba, todos fueron inicialmente incluidos y vacunados. Durante el proceso de llenado de los CRD se comprobó que uno de los participantes había sido mal incluido, ya que se había vacunado con otra vacuna antes de los 3 meses mínimos previstos según protocolo, por lo que fue incluido en el análisis ITT.

Ver Figura 3 y ANEXO 7.

9.2 Desviaciones del protocolo

Los análisis para evaluar seguridad y las pruebas planificadas para evaluar la inmunidad se realizaron según lo establecido. La única desviación detectada fue el voluntario mal incluido, descrito en 9.1 el cual completó el estudio y cuyos resultados se analizaron como estaba previsto.

Tal y como señalamos en 8.7.4, debido a dificultades logísticas en el Laboratorio del Hospital “Amedeo di Savoia”, no se pudo hacer en esta institución la prueba de neutralización viral contra todas las variantes de interés planificadas del SARS-CoV-2, por lo que se decidió complementar el

estudio en el Laboratorio de la Defensa Civil de Cuba. Por otra parte, teniendo en cuenta la emergencia de omicron y la disponibilidad de suero, se incluyó esta variante y no se evaluó alfa. Finalmente se estudiaron: D614G, beta, delta y omicron.

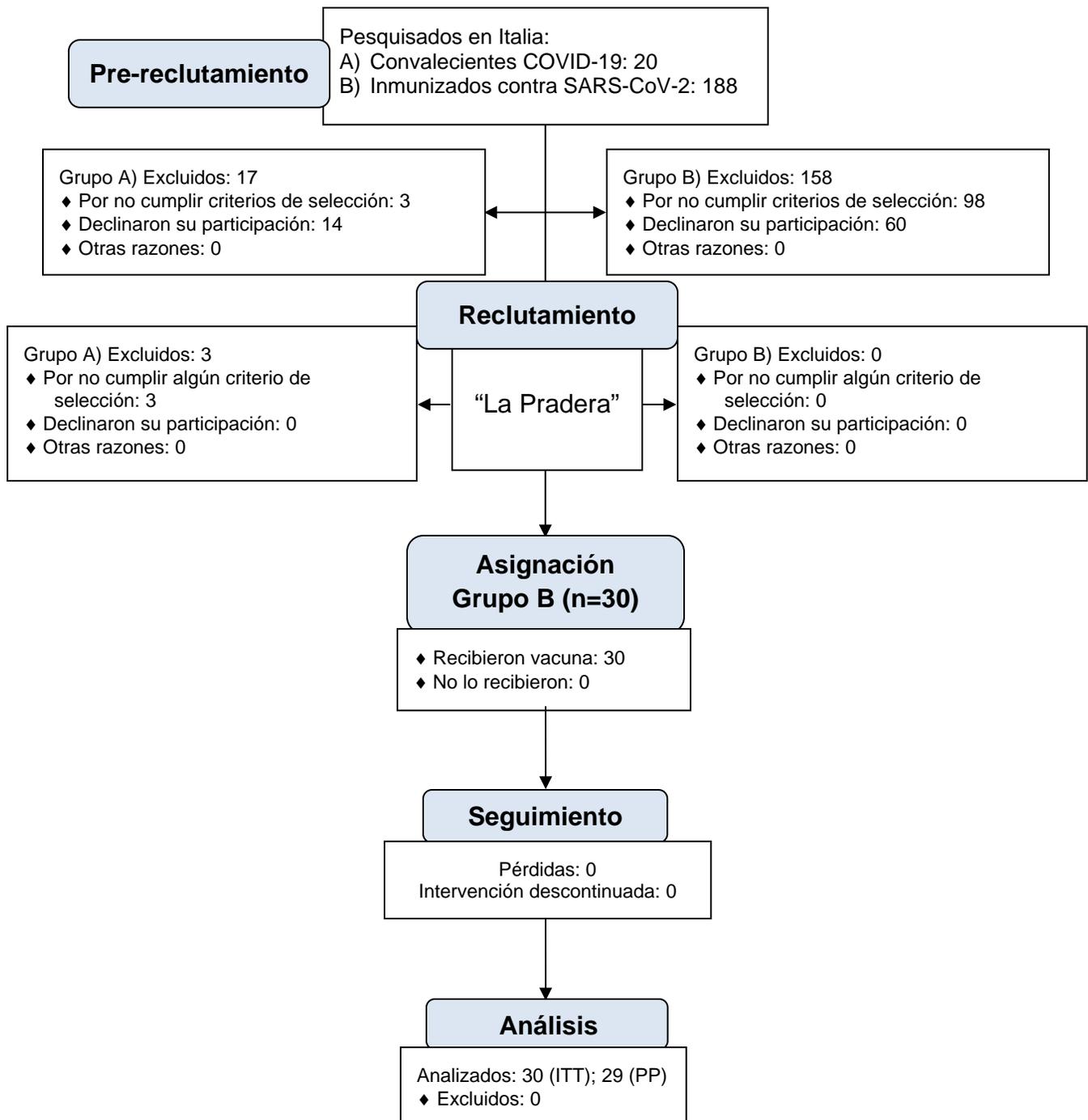


Fig. 3. Disposición de voluntarios. Diagrama de Flujo.

10 EVALUACIÓN DE LA INMUNOGENICIDAD (EFICACIA)

10.1 Grupos de datos analizados

Se incluyen en este informe los 30 sujetos considerados. Los análisis de eficacia se realizaron en la población Por Protocolo (PP), con las determinaciones disponibles y en la población por Intención de tratar (ITT). El análisis de seguridad se realizó en la población ITT que coincide con la población de seguridad. Se excluye de los análisis de inmunogenicidad de la población PP un sujeto mal incluido, con tiempo desde la vacunación inferior a 3 meses.

10.2 Demografía y otras características de línea base

Las características demográficas se resumen en la Tabla 8. Se observó una proporción mayor de hombres (73.3%), de sujetos con color de la piel blanca (96.7%), edad media de 39.6 años, variando entre 25 y 59 años e IMC alrededor de 25 kg/m². Se listan en el Anexo 16.7.4 las características demográficas de todos los sujetos incluidos.

Tabla 8. Variables demográficas y de base

SOBERANA Plus	
N	30
Sexo	
Femenino	8 (26.7%)
Masculino	22 (73.3%)
Color de la piel	
Blanca	29 (96.7%)
Mestiza	1 (3.3%)
Edad (años)	
Media (DE)	39.6 (8.5)
Mediana (RIQ)	38.5 (12.0)
Rango	(25; 59)
Peso (kg)	
Media (DE)	74.7 (13.7)
Mediana (RIQ)	72.0 (17.8)
Rango	(45.0; 108.0)
Talla (cm)	
Media (DE)	172.2 (8.5)
Mediana (RIQ)	170.0 (12.9)
Rango	(155; 187)
IMC (kg/m²)	
Media (DE)	24.6 (3.6)
Mediana (RIQ)	24.9 (5.5)
Rango	(18.7; 33.5)

DE: Desviación estándar; RIQ:Rango intercuartílico

El 70% de los sujetos incluidos habían sido inmunizados con la vacuna Pfizer y un total de 23 sujetos (76.7%) con la plataforma mRNA. El tiempo desde el fin de la vacunación tuvo una mediana de 4 meses, Tabla 9. En un sujeto vacunado con Jhonson&Jhonson el tiempo desde la vacunación era de 2 meses, lo cual fue detectado después de la inclusión y administración de la vacuna. Este sujeto se consideró mal incluido y es analizado dentro de la población de Seguridad e ITT. Los datos individuales se detallan en el Anexo 16.7.5

Tabla 9. Antecedentes de vacunación

SOBERANA Plus			
N	30		
Vacuna recibida previamente			
Pfizer-BioNtech	21 (70.0%)	mRNA	23 (76.7%)
Moderna	2 (6.7%)		
AstraZeneca	4 (13.3%)	Vectores virales	7 (23.3%)
Jhonson&Jhonson	3 (10.0%)		
Tiempo desde la vacunación (meses)			
Media (DE)	4.3 (1.7)		
Mediana (RIQ)	4.0 (2.0)		
Rango	(2; 9)*		

DE: Desviación estándar; RIQ:Rango intercuartílico; * 1 sujeto (24-T) con tiempo desde la vacunación con Jhonson&Jhonson inferior a 3 meses (mal incluido)

El uso de algún tratamiento previo al inicio de la inmunización (Tabla 10) se refirió por 4 sujetos: 2 con alergia, 1 con psoriasis y 1 con asma bronquial.

Tabla 6. Tratamiento previo al inicio de la inmunización

SOBERANA Plus		
N	30	Fármaco
Con algún tratamiento		
Sí	4 (13.3%)	
No	26 (86.7%)	
Motivos de tratamiento		
Alergia	2 (6.7%)	Hidrocortisona+Antihistamínico ZYRTEC
Asma bronquial	1 (3.3%)	Beclometazona+Montelukast
Psoriasis	1 (3.3%)	Calcipotriolo+Betametasona

Los datos individuales se detallan en el Anexo 16.7.6.

10.3 Mediciones de Cumplimiento del Tratamiento

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

10.4 Resultados de la Eficacia y Tabulaciones de los Datos de los sujetos individuales

10.4.1 Análisis de la Eficacia

Las variables previstas para evaluar la inmunogenicidad fueron: a) seroconversión según concentración de anticuerpos IgG específicos anti- RBD y b) concentración de anticuerpos IgG específicos anti- RBD, c) título de anticuerpos neutralizantes, d) % de inhibición de ACE2 y e) ID 50: Dilución del suero que inhibe el 50% de la interacción entre el RBD y el ACE2.

La Tabla 11 muestra los resultados relativos a la concentración de anticuerpos IgG anti-RBD en la población por Intención de Tratar (ITT) y en la población Por Protocolo (PP). Como se puede observar, se alcanza un 80% y 79.3% de seroconversión en ambas poblaciones, respectivamente, pudiendo esperar más de un 60% de seroconversión con confianza del 95%. Respecto a la concentración de anticuerpos, se detectan incrementos estadísticamente significativos a los 28 días respecto a los valores pre-vacunación, Figura 4 (PP).

Tabla 7. Concentración de anticuerpos IgG anti-RBD

		SOBERANA Plus	
		ITT	PP
		N	30
Seroconversión	28 días	%	24 (80.0%)
		IC 95%	(61.4; 92.3)
Anti-RBD IgG	0	Mediana	344.3
		Percentiles 25-75	(144.1; 770.4)
BAU/mL		Rango	(17.3; 4924.8)
		Mediana	3087.8
28 días		Percentiles 25-75	(1614.6; 6192.9)
		Rango	(537.0; 75514.9)
		p (Wilcoxon)	0.000002
Índice de Seroconversión	28 días	Mediana	8.3
		Percentiles 25-75	(4.7; 23.8)
		Rango	(2.2; 265.5)

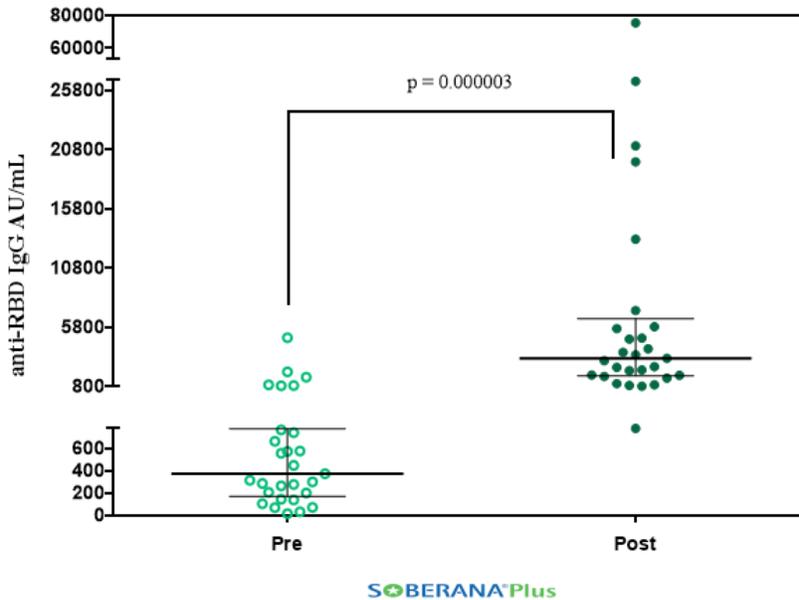


Fig. 4. Concentración de anticuerpos IgG anti-RBD después de 1 dosis de SOBERANA Plus (Población PP)

La cuantificación de la neutralización molecular (mVNT) muestra un incremento estimado en 12 veces mayor en ambas poblaciones de estudio (Tabla 12), con un límite inferior del IC 95% para la razón superior a 7.5, Figura 5. El % de inhibición de la interacción RBD:ACE2 muestra también un incremento significativo a los 28 días con una mediana de inhibición superior al 90% (Figura 5).

Tabla 8. Título inhibitorio de la interacción RBD:ACE2

			SOBERANA Plus	
			ITT	PP
N			30	29
mVNT₅₀	0	MGT	147.3	160.4
		IC 95%	(84.8; 255.9)	(93.1; 276.1)
	28 días	MGT	1830.1	1995.5
		IC 95%	(1119.2; 2992.8)	(1240.0; 3211.1)
	p (t Student)		2.2048E-11	7.0707E-11
	Razón (IC 95%)		12.4 (7.6; 20.3)	12.4 (7.5; 20.7)
% Inh RBD:ACE2	0	Mediana	60.5	61.2
		Percentiles 25-75	(46.2; 84.9)	(49.0; 85.5)
		Rango	(9.8; 94.3)	(12.9; 94.3)
	28 días	Mediana	91.6	91.6
		Percentiles 25-75	(89.9; 92.4)	(90.1; 92.5)
		Rango	(65.5; 94.3)	(80.4; 94.3)
p (Wilcoxon)		0.000004	0.000007	

mVNT₅₀=dilución que inhibe el 50% de la interacción RBD:ACE2 ó título de neutralización molecular.
MGT=Media Geométrica de los Títulos de neutralización molecular; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%;
Razón: Razón Post/Pre (IC 95% para la Razón); % Inh RBD:ACE2 a dilución del suero 1/100

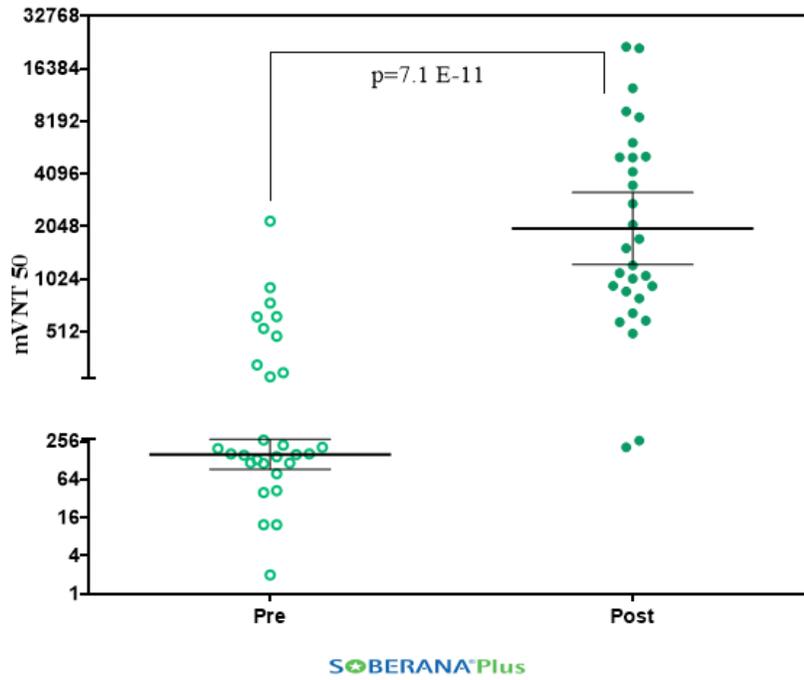


Fig. 5. Título de neutralización molecular (mVNT) después de 1 dosis de SOBERANA Plus (Población PP)

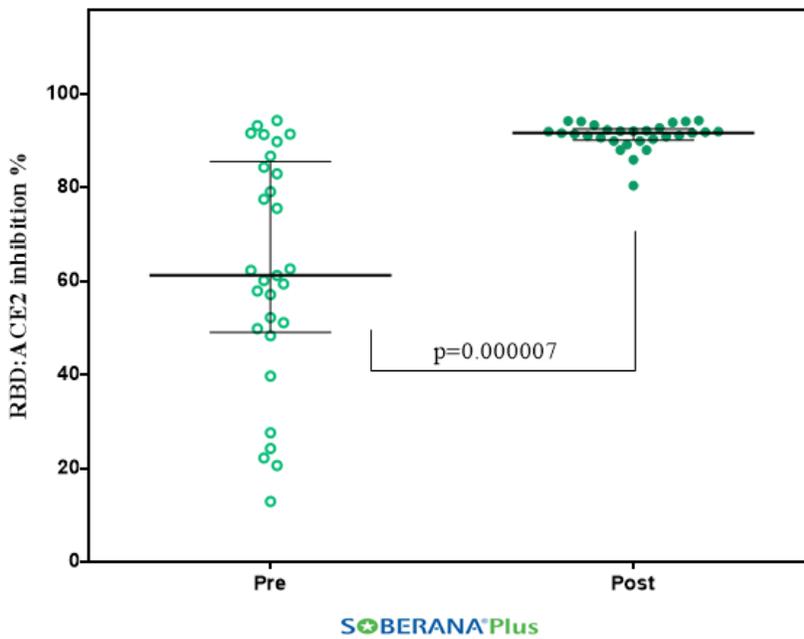


Fig. 6. % de Inhibición de RBD:ACE2 después de 1 dosis de SOBERANA Plus (Población PP)

La Tabla 13 muestra los resultados de neutralización viral (cVNT) realizados en Italia contra la variante delta y beta del SARS-CoV-2 antes de la vacunación con SOBERANA Plus y a los 28 días. Se detectan valores significativamente superiores a los 28 días para ambas variantes. Para la variante delta, se estima una razón de incremento de 9 unidades en ambas poblaciones y superior a 6 unidades de magnitud con una confianza del 95%. Para la variante beta la razón de incremento es mayor de 5 unidades; superior a 3 unidades con una confianza del 95% (Tabla 13, Figura 7). La neutralización contra la variante beta es significativamente inferior a la neutralización contra la variante delta, con una razón de decremento de 2.5 veces (Figura 7).

Tabla 9. Neutralización viral realizadas en Italia contra las variantes delta y beta del SARS-CoV-2

			SOBERANA Plus	
			ITT	PP
		N	30	29
cVNT		MGT	7.7	7.8
Variante	0	IC 95%	(6.0; 10.0)	(6.0; 10.3)
delta		MGT	71.9	76.2
	28 días	IC 95%	(43.6; 118.6)	(46.1; 126.2)
		p (t Student)	1.7345E-10	2.303E-10
		Razón (IC 95%)	9.3 (5.8; 14.9)	9.7 (6.0; 15.7)
cVNT		MGT	5.3	5.3
Variante	0	IC 95%	(4.7; 5.9)	(4.7; 5.9)
beta		MGT	28.8	30.5
	28 días	IC 95%	(16.8; 49.2)	(17.8; 52.5)
		p (t Student)	2.2544E-7	1.6668E-7
		Razón (IC 95%)	5.4 (3.2; 9.1)	5.8 (3.4; 9.7)

cVNT=título de neutralización viral convencional. MGT=Media Geométrica de los Títulos de neutralización; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

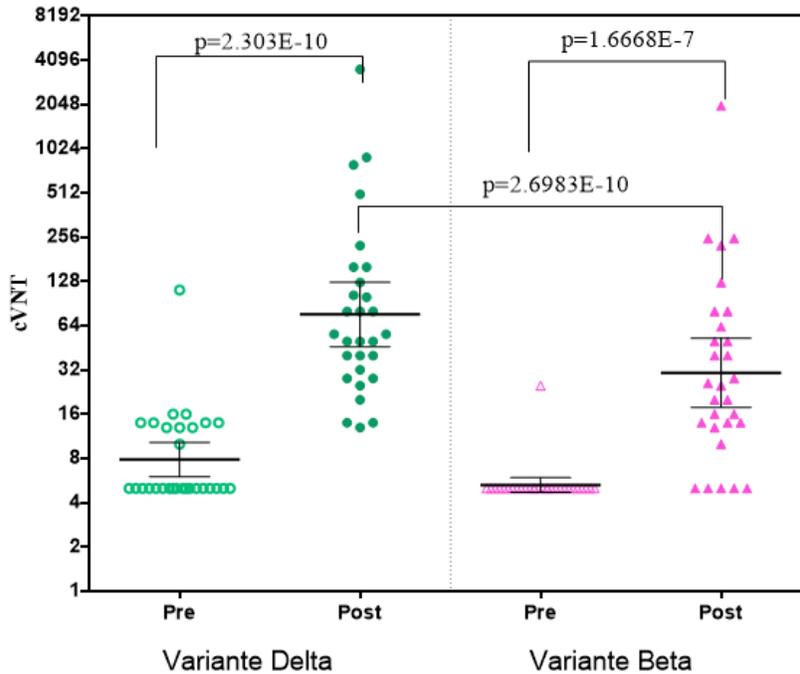


Fig. 7. Neutralización viral después de 1 dosis de SOBERANA Plus (Población PP)

Las correlaciones bivariadas entre las variables de inmunogenicidad a los 28 días, se muestran en la Tabla 14. Se detectan correlaciones significativas entre todos los pares de variables (excepto entre mVNT y % de Inhibición). Sin embargo, solo se observan coeficientes de correlación superiores a 0.7 entre la neutralización molecular (mVNT) y la concentración de anticuerpos IGG anti-RBD (Anti-RBD IgG UA/mL) y entre cVNT (en ambas variantes de interés) respecto a la concentración de anticuerpos y neutralización molecular. También se detecta elevada correlación lineal entre la neutralización contra ambas variantes.

Tabla 10. Correlaciones bivariadas entre las variables de Inmunogenicidad a los 28 días

			Anti-RBD IgG UA/mL	% Inh RBD:ACE2	mVNT ₅₀	cVNT beta
SOBE- RANA Plus	Anti-RBD IgG BAU/mL	r ² Spearman	1.000			
		p	.			
		N	29			
	% Inh RBD:ACE2	r ² Spearman	0.497	1.000		
		p	0.006	.		
		N	29	29		
	mVNT₅₀	r ² Spearman	0.926	0.313	1.000	
		p	0.000	0.099	.	
		N	29	29	29	
	cVNT beta	r ² Spearman	0.839	0.347	0.816	1.000
		p	0.000	0.065	0.000	.
		N	29	29	29	29
cVNT delta	r ² Spearman	0.912	0.414	0.892	0.902	
	p	0.000	0.026	0.000	0.000	
	N	29	29	29	29	

La Tabla 15 muestra los resultados de neutralización viral (cVNT) contra la variante DG614,delta, beta y omicron realizadas en el Laboratorio de la Defensa Civil de Cuba. Se detectan valores significativamente superiores a los 28 días para todas las variantes. No se detectan diferencias significativas a los 28 días entre las variantes DG614, delta y omicron; los valores de neutralización frente a beta son significativamente inferiores al resto de las variantes de interés (Figura 8).

Tabla 15. Neutralización viral de variantes de interés (Laboratorio Defensa Civil de Cuba)

	DG614		Beta		Delta		Omicron	
	T0	T28	T0	T28	T0	T28	T0	T28
GMT	36.7	440.4	5.7	112.4	14.2	409.9	25.4	619.2
LI 95%	25.0	285.4	3.9	64.2	9.0	247.5	17.8	326.2
LS 95%	53.8	679.5	8.3	196.7	22.1	678.8	36.2	1175.5
	7.2833E-12		3.8727E-13		9.2574E-13		3.3583E-12	
	12.0		19.8		28.9		24.4	
	(7.6; 19.1)		(12.1; 32.4)		(16.3; 51.4)		(13.7; 43.4)	

LI: Limite Inferior del IC 95%; LS: SLimite Superior del IC 95%

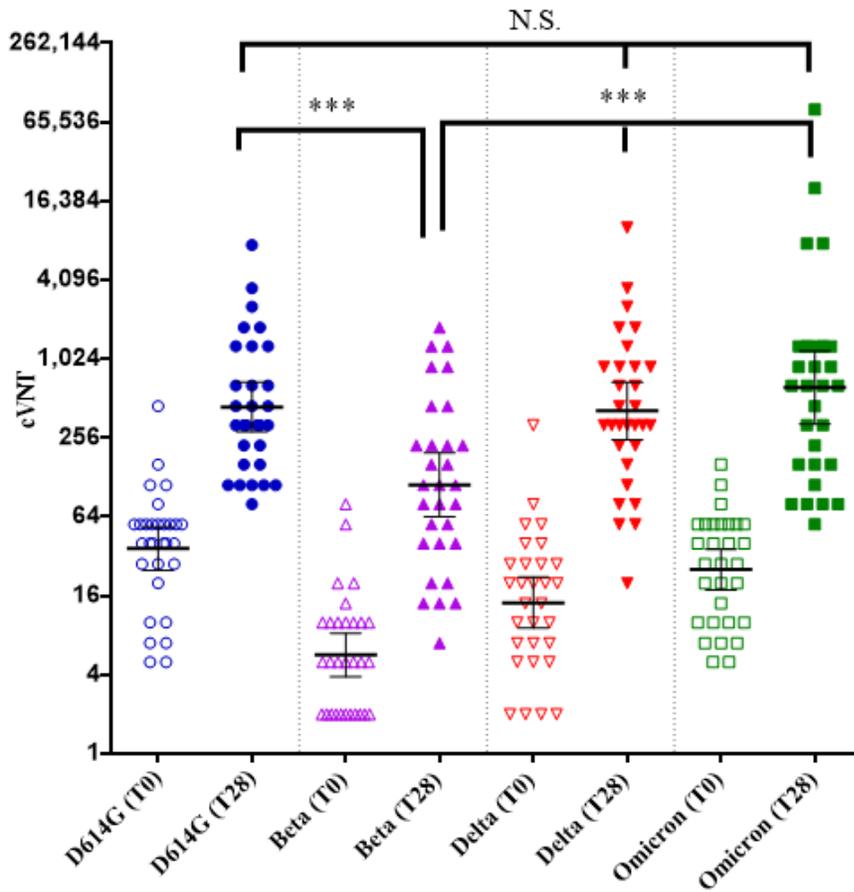


Fig. 8. Neutralización viral después de 1 dosis de SOBERANA Plus en 4 variantes de interés

10.4.2 Temas Analíticos/Estadísticos

Se realizaron todos los análisis planificados. Se trata de un estudio exploratorio que no se planteó responder a hipótesis estadísticas de manera formal, aunque se planificaron y realizaron pruebas de hipótesis pareadas para explorar los cambios posteriores a la vacunación.

10.4.3 Ajuste por covariables

No estaba previsto ajuste por covariables por tratarse de un estudio exploratorio. Sin embargo, con el objetivo de evaluar futuras hipótesis sobre la capacidad de refuerzo vacuna-específica, se muestran los resultados de inmunogenicidad por plataforma en la Figura 9, teniendo en cuenta el pequeño tamaño de muestra de cada vacuna de manera específica (excepto Pfizer). Aunque se

incorporan las comparaciones pre-post y en cada tiempo entre las plataformas, las mismas están sesgadas por el desbalance en los tamaños de muestra para cada una.

No obstante, para ambas plataformas se detectan incrementos significativos de IgG, % de inhibición mVNT y cVNT (variante delta evaluada en Italia). Por otro lado, los niveles de IgG y % de inhibición son mas pequeños para los sujetos vacunados con vectores virales, desde el momento pre-vacunación y después de la administración de SOBERANA Plus; no se detectan diferencias en la neutralización molecular ni viral entre las plataformas de vacunación.

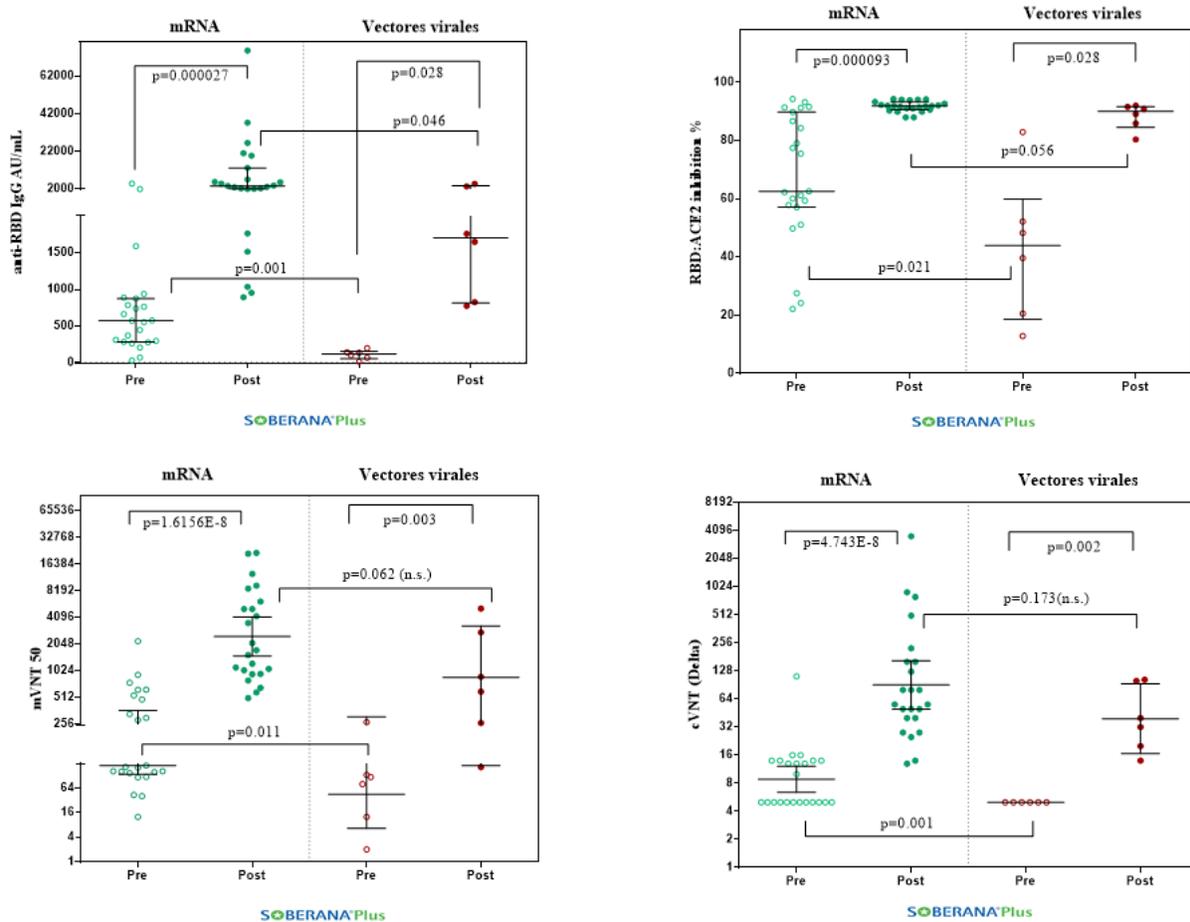


Fig. 9. Inmunogenicidad según Plataforma de vacunación previa (Población PP)

Según la neutralización viral de las variantes de interés, para ambas plataformas se detectan incrementos significativos en el tiempo. Previo a la vacunación con Soberana-plus, se detectan menores valores de neutralización viral para la plataforma de vectores virales (excepto con la

variante delta). Posterior a la vacunación con Soberana-plus, no se detectan diferencias en la neutralización viral entre las plataformas de vacunación para ninguna de las variantes de interés. (Figura 10).

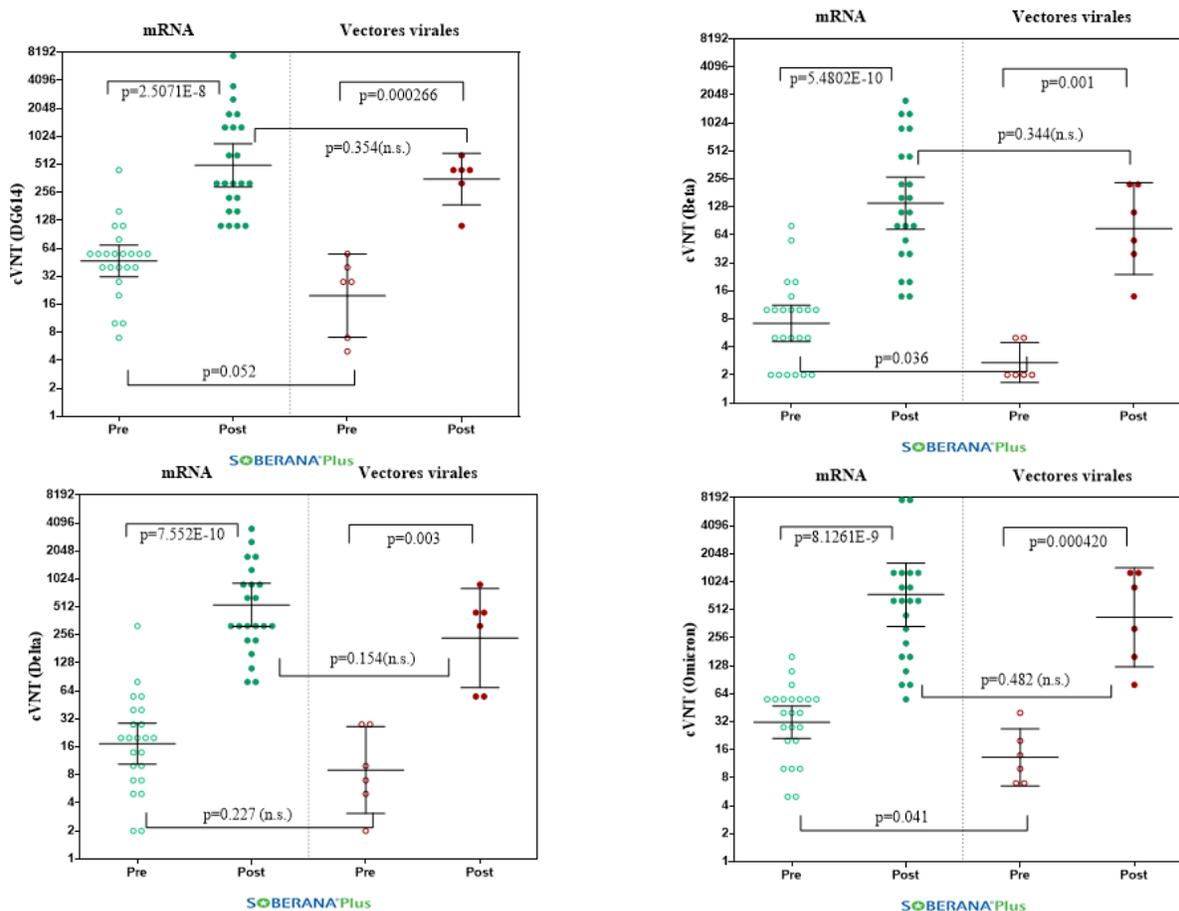


Fig. 10. Neutralización viral por Plataformas en las 4 variantes de interés estudiadas en el Laboratorio de la Defensa Civil de Cuba

Para los sujetos previamente inmunizados con 2 dosis de la vacuna Pfizer-BioNtech se detectan incrementos significativos de todas las variables inmunológicas, con una razón de incremento en cVNT para la variante delta (Laboratorio de Italia) estimada en 10.2 unidades (IC 95%: 5.3; 19.6). (Figura 11).

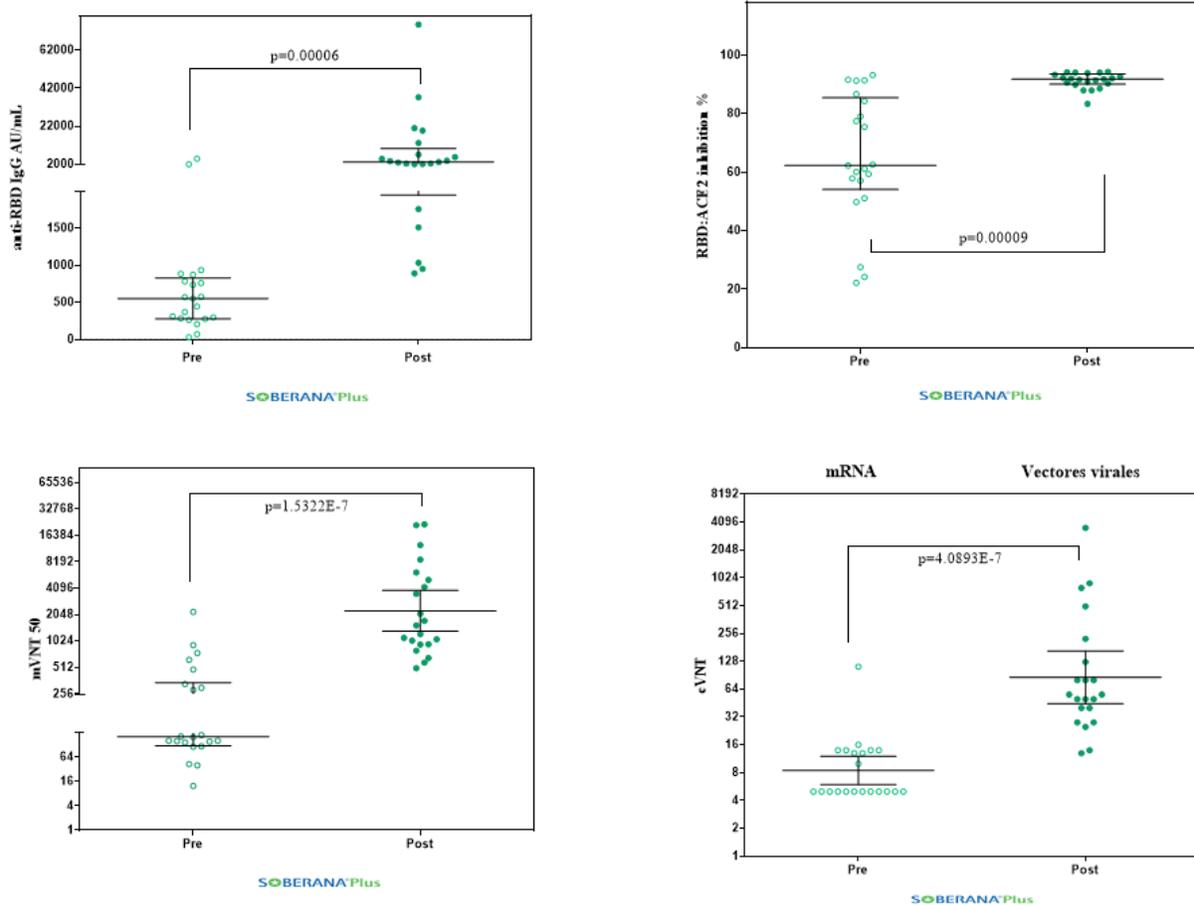


Fig. 11. Inmunogenicidad para sujetos previamente inmunizados con la vacuna Pfizer-BioNtech (Población PP)

Los datos individuales se detallan en el Anexo 16.7.7.

10.4.4 Manipulación de los abandonos y de datos perdidos

No ocurrieron abandonos ni datos faltantes para ninguna de las variables consideradas.

10.4.5 Análisis interino y Monitoreo de datos

Se realizaron los análisis intermedios previstos por parte del Comité Independiente de Monitoreo de Datos (CIMD) para la evaluación de seguridad del candidato vacunal y se controlaron los resultados de inmunogenicidad. Verificaron la seguridad de la vacuna y su escasa reactogenicidad.

10.4.6 Interacciones Medicamento-Enfermedad y Medicamento-Medicamento

Se resume en la 16 el uso de medicamentos concomitantes. Se usó algún tratamiento en 3 sujetos, todos para tratar algún evento adverso (el 100% de intensidad leve, la HTA de causalidad A4 y los otros 2 inconsistentes con la vacunación y con duración menor o igual de 24 horas); los 3 medicamentos se usaron a dosis única.

Tabla 16. Tratamientos concomitantes

Tratamiento concomitante		SOBERANA Plus
		N
		30
Con algún tto	Sí	3 (10.0%)
	No	27 (90.0%)
Evento Adverso	Fármaco	
HTA	Captopril	1 (3.3%)
Malestar general	Dipirona	1 (3.3%)
Contractura muscular en el cuello	Diclofenaco	1 (3.3%)

Se detallan en el Anexo 16.7.8 los datos individuales de los tratamientos concomitantes.

10.4.7 Conclusiones de eficacia

El candidato vacunal demostró su inmunogenicidad. La prueba de neutralización con virus vivo fue muy elevada contra todas las variantes evaluadas. Las otras variables inmunológicas evaluadas aumentaron significativamente por la vacunación. Podemos afirmar que SOBERANA Plus ST incrementó la respuesta inmune contra el RBD del SARS-CoV-2; muy superior respecto a los niveles prevacunales.

11 EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. EVENTOS ADVERSOS

11.1 El grado de exposición

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

11.2 Eventos Adversos

11.2.1 Breve Resumen de los Eventos Adversos

En la población analizada se reportaron los eventos adversos (EA) que ocurrieron desde la administración. En la población de 30 sujetos, el 36.7% de los sujetos tratados con el candidato en estudio refirieron algún EA. Se presentaron 16 eventos adversos de 6 tipos diferentes, todos de intensidad leve, el 68.8% solicitados y un 81.3% consistentes con la vacunación. La mayoría se reportan en las primeras 24 horas y tienen una duración de menos de 24 horas. No se presentó ningún evento adverso grave (EAG) ni severo (Tabla 17).

Tabla 17. Resumen de los eventos adversos

Categorías por pacientes y EA	SOBERANA Plus
N	30
Sujetos con al menos un EA	11 (36.7%)
Sujetos con algún EA relacionado con el tratamiento	11 (36.7%)
Sujetos con algún EA grave	0
Sujetos con algún EA grave relacionado con el tratamiento	0
Sujetos con algún EA severo	0
Sujetos con algún EA severo relacionado con el tratamiento	0
EA	16
EA relacionados con el tratamiento	13 (81.3%)
EA graves	0
EA graves relacionados con el tratamiento	0
EA severos	0
EA severos relacionados con el tratamiento	0

11.2.2 Análisis de los Eventos Adversos

En la Tabla 18 se identifica la frecuencia de cada evento observado por Intensidad y Causalidad, especificando en cada caso el número de inclusión que refieren cada uno.

Tabla 18. Eventos adversos: número observado y tasa, con identificación de los pacientes

	Leve		Total
	R	NR	R+NR
Contractura muscular en el cuello		1 (3.3%) 27-T	1 (3.3%)
Dolor	11 (36.7%) 01-T, 02-T, 03-T, 06-T, 07-T, 14-T, 15-T, 17-T, 22-T, 27-T, 29-T		11 (36.7%)
Dolor de garganta		1 (3.3%) 14-T	1 (3.3%)
Malestar general		1 (3.3%) 14-T	1 (3.3%)
Hipertensión arterial	1 (3.3%) 07-T		1 (3.3%)
Prurito en el sitio de vacunación	1 (3.3%) 07-T		1 (3.3%)

La frecuencia de sujetos con cada EA se resumió en la Tabla 19. De tipo solicitado y local se presentó dolor en el sitio de inyección (36.7%), todos consistentes con la vacunación. No se presentaron eventos solicitados de tipo sistémico. El resto de los eventos fueron no solicitados, un sujeto con prurito en el sitio de vacunación (clasificado como evento adverso de tipo local), y de tipo sistémico, solo un sujeto con dolor de garganta y malestar general, un sujeto con una contractura en el cuello y un sujeto con hipertensión arterial (clasificada como A4).

Tabla 19. Frecuencia de sujetos con cada evento adverso

	Sistema	EA	SOBERANA Plus
			30
Solicitados	Local	Dolor*	11 (36.7%)
No solicitados	Local	Prurito en el sitio de vacunación*	1 (3.3%)
	Sistémicos	Contractura muscular en el cuello	1 (3.3%)
		Dolor de garganta	1 (3.3%)
		Hipertensión arterial**	1 (3.3%)
		Malestar general	1 (3.3%)

* Causalidad A1; ** Causalidad A4

La caracterización global de los eventos adversos se muestra en la Tabla 20. El 100% de los eventos fueron de intensidad leve. No se presentaron EAG relacionados. Todos los eventos fueron recuperados completamente. Más del 80% de los eventos reportados fueron clasificados como consistentes con la vacunación. El 75% de los eventos reportados fueron de tipo local. El 68.8% fueron solicitados. Aparecieron fundamentalmente en las primeras 24 horas y tuvieron en su mayoría una duración de menos de 24 horas (56.3%).

Tabla 20. Caracterización global de los eventos adversos

Caracterización global		SOBERANA Plus	
		Frec.	%
Numero de eventos adversos		16	100.0
Intensidad	Leve	16	100.0
Gravedad	No Grave	16	100.0
Causalidad	Consistente con la vacunación (1)	12	75.0
	Consistente con la vacunación (4)	1	6.3
	Inconsistente con la vacunación (C)	3	18.8
Resultado	Recuperado	16	100.0
Tipo	Locales	12	75.0
	Sistémicos	4	25.0
Solicitados	Solicitados	11	68.8
	No solicitados	5	31.3

Caracterización global		SOBERANA Plus	
		Frec.	%
Numero de eventos adversos		16	100.0
Aparición (horas)	≤ 60 minutos	1	6.3
	60 min-24 horas	12	75.0
	24-48 horas	0	0.0
	48-72 horas	1	6.3
	> 72 horas	2	12.5
Duración (horas)	≤ 24 horas	9	56.3
	24-48 horas	5	31.3
	48-72 horas	2	12.5
	> 72 horas	0	0.0

La Tabla 21 describe la caracterización de cada evento adverso reportado.

Tabla 21. Caracterización de cada evento adverso

Caracterización		SOBERANA Plus	
		Frec.	%
Contractura muscular en el cuello		1	100
Causalidad	C	1	100
Aparición	48-72h	1	100
Duración	≤ 24h	1	100
Dolor		11	100
Causalidad	A1	11	100
Aparición	60min-24h	11	100
Duración	≤ 24h	5	45.5
	24-48h	5	45.5
	48-72h	1	9.1
Dolor de garganta		1	100
Causalidad	C	1	100
Aparición	>72h	1	100
Duración	48-72h	1	100
Hipertensión arterial		1	100
Causalidad	A4	1	100
Aparición	60min-24h	1	100
Duración	≤ 24h	1	100
Malestar general		1	100
Causalidad	C	1	100
Aparición	>72h	1	100
Duración	≤ 24h	1	100
Prurito en el sitio de vacunación		1	100
Causalidad	A1	1	100
Aparición	≤60 min	1	100

		SOBERANA Plus	
Caracterización		Frec.	%
Duración	≤ 24h	1	100
<i>El 100% de los EA fue de Intensidad Leve, No grave y con Resultado completamente resuelto</i>			

Se detallan en el **Anexo 16.7.9** los datos individuales de los eventos adversos.

11.3 Eventos Adversos Graves

No ocurren eventos adversos graves

11.4 Evaluación del Laboratorio Clínico

11.4.1 Evaluación de Cada Parámetro de Laboratorio

No se realizaron estudios de química sanguínea, ni de hematología, ni de otra índole para evaluar seguridad. Solo se realizaron pruebas rápidas de antígeno para el diagnóstico de SARS-CoV-2, y de PCR, así como pruebas de embarazo donde correspondía.

11.5 Conclusiones de seguridad

La vacuna SOBERANA Plus es segura y bien tolerada. No se detectó ningún evento adverso grave relacionado con la vacuna. Las reacciones adversas fueron escasas; predominando las locales y de leve intensidad moderada. La frecuencia de eventos adversos asociados a la vacunación fue del 36.7%.

12 ANÁLISIS BENEFICIO-RIESGO

No fue planificado en este estudio

13 CONCLUSIONES

1. SOBERANA Plus ST es seguro y bien tolerado. La frecuencia de sujetos con eventos adversos asociados a la vacunación fue solo del 37%. Las reacciones adversas fueron escasas; predominando las locales y de leve intensidad. No se presentaron eventos adversos graves.
2. Se logró un incremento significativo de los anticuerpos neutralizantes contra virus vivo inducido por la vacunación contra las variantes de SARS-CoV-2 estudiadas.
3. La concentración de anticuerpos IgG anti-RBD, el índice de seroconversión, el porcentaje de inhibición RBD:ACE2 y el título inhibitorio 50 se incrementaron notablemente por la vacunación respecto a los niveles prevacunales.

14 TABLAS Y FIGURAS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO NO INCLUIDAS EN EL TEXTO

No previstas

15 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shi-Lee W, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nature Microbiology*. 2020;5:1185-91.
2. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;584:353-63
3. Lópea-Pérez GT, Ramírez-Sandoval MLP, Torres-Altamirano MS. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2020;29(1):5-15. Doi: 10.35366/93321.
4. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Zh. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nature Reviews Immunology*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/S41577-020-00434-6>
5. Wu SL, Mertens AN, Crider YS, Nguyen A, Pokpongkiat NN, Djajadi S, et al. Substantial underestimation of SARS-CoV-2 infection in the United States. *Nature Communications*. 2020;11:4507. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18272-4>
6. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. Versión 1.5. La Habana; MINSAP: 2020.
7. International Society for Infectious Diseases. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:154-55.
8. Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, Eagar TN, Yi X, Zhao P, et al. Relationship between anti-spike protein antibody titers and SARS-CoV-2 in vitro virus neutralization in convalescent plasma. *bioRxiv preprint*. 2020: doi: 10.1101/2020.06.08.138990.
9. Brouwer PhJM, Caniels TG, van der Straten K, Snitselaar JL, Aldon Y, Bangaru S, et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science*. 2020;369:643-50.
10. Hotez PJ, Corry DB, Strych U, Bottazzi ME. COVID-19 vaccines: neutralizing antibodies and the alum advantage. *Nature Reviews Immunology*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/S41577-020-0358-6>.
11. Shen Ch, Wang Zh, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;27: doi:10.1001/jama.2020.4783
12. Yang J, Wang W, Chen Z, Lu S, Yang F, Bi Z, et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. *Nature*. 2020;29. doi: 10.1038/s41586-020-2599-8.
13. Alturki SO, Alturki-Sawsan O, Connors J, Cusimano G, Kutzler MA, Izmirly AM, Haddad EK. The 2020 Pandemic: Current SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Frontiers in Immunology*. 2020;11: doi:10.3389/fimmu.2020.01880.
14. Chang-Monteagudo A, Ochoa-Azze R, Climent-Ruiz Y, Macías-Abraham C, Rodríguez-Noda L, Valenzuela-Silva C, et al. A single dose of SARS-CoV-2 FINLAY-FR-1A dimeric-RBD recombinant vaccine enhances neutralization response in COVID-19 convalescents, with excellent safety profile. A preliminary report of an open-label phase 1 clinical trial. *Lancet Reg Health Am*. 2021 Dec;4:100079. doi: 10.1016/j.lana.2021.100079. Epub 2021 Sep 15
15. World Health Organization. Rationale for booster doses. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/news/item/10-08-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccine-booster-doses>.
16. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Vaccine Dose for Certain Immunocompromised Individuals. Silver Spring, MD: FDA; 2021. Available from:

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-vaccine-dose-certain-immunocompromised>.

17. Pfizer. Pfizer and BioNTech Announce Submission of Initial Data to U.S. FDA to Support Booster Dose of COVID-19 Vaccine. New York: Pfizer; 2021. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-submission-initial-data-us-fda>.
18. Centers for Diseases Control. COVID-19 Vaccines for Moderately to Severely Immunocompromised People. Atlanta: CDC; 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>.
19. Lewis D. The case is growing for mix and match COVID vaccines. *Nature*. 2021;595:344-345.
20. Editorial. COVID-19 vaccine equity and booster doses. *The Lancet Infect Dis*. August 12, 2021. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00486-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00486-2).
21. Lewis D. Mix-and-match COVID vaccines: the case is growing, but questions remain. *Nature*. 2021. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01805-2>.
22. Callaway E. COVID Vaccine Boosters: The most important questions. *Nature*. 2021;596:178-180.
23. Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Van-Tam N, Snape MD, et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *The Lancet*. 2021;397:2043-2045. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01158-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01158-2).
24. Brighton Collaboration. Case definitions. Basel: BC; 2021. Available from: <https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/case-definitions/>.
25. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. Washington: HHS; 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.

16 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 10: Notificación de Eventos Adversos Graves.

16.1 ANEXO 1. PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

Entregado al CECMED

16.2 ANEXO 2. MODIFICACIONES AL PROTOCOLO

No se solicitó al CECMED ninguna modificación al protocolo de ensayo clínico.

16.3 ANEXO 3. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

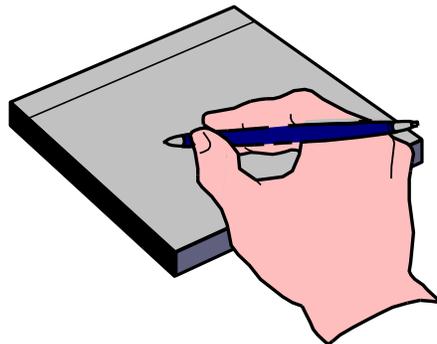
A partir de las siguientes cuartillas:

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

“Estudio exploratorio de la vacuna SOBERANA Plus ST, para evaluar su reactogenicidad e inmunogenicidad en adultos procedentes de Italia: convalecientes de COVID-19, y en sujetos sin antecedentes de esta enfermedad inmunizados previamente contra SARS-CoV-2”

IFV/COR/16

SOBERANA PLUS TURIN



Versión: 1.0
Octubre 2021

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: |_|_|_| (años)

 6. Color de la piel: Blanca ₁ Negra ₂ Mestiza ₃ Amarilla ₄

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

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

 9. IMC: |_|_|_|,|_|_| Kg/m²

 10. Convaleciente de COVID-19: Si ₁ No ₂ (En caso de respuesta negativa marque "No" y pase a la pregunta 13. En caso de respuesta positiva marque "Si" y complete las preguntas 11 y 12)

11. Forma clínica de COVID-19 (En caso que haya contestado "Si" en la pregunta 10):

 Cuadro clínico leve ₁ Cuadro clínico moderado ₂

12. Fecha del alta médica hospitalaria o domiciliaria (En caso que haya contestado "Si" en la pregunta

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

 13. Vacunación contra COVID-19: Si ₁ No ₂ (En caso de respuesta negativa marque "No" y pase a la pregunta 16. En caso de respuesta positiva marque "Si" y complete las preguntas 14 y 15)

14. Fecha vacunación contra COVID-19 (En caso que haya contestado "Si" en la pregunta 13):

Primera dosis |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|(dd/mm/aa) / Segunda dosis |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|(dd/mm/aa)

15. Nombre de la vacuna: _____ (En caso que haya contestado "Si" en la pregunta 13)

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (dd/mm/aa)	75 de 118
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 DE SOBERANA PLUS ST

 16. ¿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)	76 de 118
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 DE SOBERANA PLUS ST

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)	77 de 118
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 DE SOBERANA PLUS ST

17. ¿Al sujeto se le realizó toma de muestra para PCR (o TRA) y test de embarazo (si corresponde)?

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

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

Determinaciones	Resultados
PCR o TRA 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

Determinaciones Inmunológicas	Resultados
Nivel de IgG anti-RBD	
% inhibición RBD:ACE2 a la dilución 1/100	
Título Inhibitorio 50	
Títulos de Anticuerpos Neutralizantes. Variante: D614G	
Variante: Alfa	
Variante: Beta	
Variante: Delta	
Variante:	

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	78 de 118
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

Sitio Clínico: |_|_|_|_|

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

VERIFICACIÓN DE LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN

19. ¿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)

20. ¿El sujeto fue incluido en el estudio? Si ₁ No ₂ 21. Fecha de Inclusión: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_| (dd/mm/aa)

22. No. de Inclusión: |_|_|_|

23. Grupo etario al que pertenece: 19 – 59 años ₁

ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA (SE APLICARÁ UNA SOLA DOSIS)

24. ¿El sujeto asistió a la consulta? Si ₁ 25. Fecha de la consulta: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_| (dd/mm/aa)

26. ¿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 de SOBERANA PLUS ST**

27. ¿Se reportaron eventos adversos? Si ₁ (Completar el modelo de Eventos Adversos) No ₂

28. ¿Se reportó el uso de nuevos tratamientos concomitantes? Si ₁ (Completar el modelo de Tratamiento Concomitante) No ₂

29. ¿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)	79 de 118
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 <i>(Reclutamiento)</i>	<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 <i>(Inclusión)</i>	<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 <i>(después de vacunación)</i>	<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"/>
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)	80 de 118
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

EVENTOS ADVERSOS LOCALES SOLICITADOS
30. ¿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)	81 de 118
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

EVENTOS ADVERSOS SISTÉMICOS SOLICITADOS

31. ¿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: F negativa, G con ∅	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)	82 de 118
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

OTROS EVENTOS
32. ¿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)	83 de 118
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)	84 de 118
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

Sitio Clínico: |_|_|_|_|

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

TRATAMIENTO CONCOMITANTE
33. ¿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)	85 de 118
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	

Sitio Clínico: |_|_|_|_|

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

TRATAMIENTO CONCOMITANTE

No.	Fármaco	Motivo de indicación			Frecuencia	Unidad	Fecha de inicio	Fecha de terminación	Continúa al final del período
		Tratar EA	Profilaxis EA	Otro (especifique)					
14		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
15		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
16		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
17		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
18		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
19		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
20		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
21		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
22		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
23		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
24		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
25		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
26		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2

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

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

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ / _ _ / _ _ (dd/mm/aa)	86 de 118
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

34. ¿Al sujeto se le realizó toma de muestra para lab. de inmunología? Si ₁ Fecha: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_| (dd/mm/aa) No ₂ NP ₃

Determinaciones Inmunológicas	Resultados
Nivel de IgG anti-RBD	
% inhibición RBD:ACE2 a la dilución 1/100	
Título Inhibitorio 50	
Títulos de Anticuerpos Neutralizantes. Variante: D614G	
Variante: Alfa	
Variante: Beta	
Variante: Delta	
Variante:	

Firma del Investigador:	Fecha: _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (dd/mm/aa)	87 de 118
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (dd/mm/aa)	

INTERRUPCIÓN DEL ESTUDIO

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

- Para los sujetos que cumplen algún criterio de interrupción, completar la pregunta 35 con “Si”; seleccione la(s) causa(s) y pase a completar el acápite de “Conclusión del Estudio”

35. ¿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 o TRA 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 estudio.	<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)	88 de 118
Firma del Investigador Responsable:	Fecha: _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (dd/mm/aa)	

16.4 ANEXO 4: HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL SUJETO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Hoja de información para el sujeto participante en el estudio clínico

Versión 1.0

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 exploratorio de la vacuna SOBERANA Plus ST, para evaluar su reactogenicidad e inmunogenicidad en adultos procedentes de Italia: convalecientes de COVID-19, y en sujetos sin antecedentes de esta enfermedad inmunizados previamente contra SARS-CoV-2”.

¿Por qué se hace este estudio?

La situación epidemiológica mundial causada por la COVID-19, impone la necesidad de desarrollar vacunas que prevengan la infección por SARS-CoV-2.

La emergencia de nuevas variantes del virus, como la delta y omicron, de elevada transmisibilidad, aumentan el riesgo de reinfección en convalecientes de COVID-19, y que individuos previamente vacunados puedan infectarse. Por ello se ha sugerido reforzar la inmunidad, en el caso de los convalecientes mediante vacunación, y en los individuos ya vacunados añadiendo una dosis de refuerzo.

El Instituto Finlay de Vacunas ha desarrollado SOBERANA Plus ST que previene la enfermedad. El estudio que proponemos se sustenta en los exitosos estudios clínicos realizados en convalecientes cubanos de COVID-19, así como otros estudios en individuos vacunados con dos dosis de vacunas contra SARS-CoV-2, en los que se demostró el incremento notable de la respuesta inmune después de una tercera dosis con SOBERANA Plus ST. En todos ellos se demostró la seguridad de la vacuna, así como la elevada protección contra el SARS-CoV-2

alcanzada por la mayor parte de los participantes, incluyendo contra diferentes variantes del virus, tal y como fue demostrado en el Hospital “Amedeo di Savoia”.

¿Este estudio es una investigación?

Si, un estudio exploratorio es una investigación. La vacuna SOBERANA Plus ST ha sido autorizada por la autoridad nacional regulatoria de Cuba, y se utiliza en las campañas de vacunación masivas realizadas en este país. El estudio que se propone tiene el objetivo de evaluar esta vacuna en voluntarios procedentes de Italia, convalecientes de COVID-19 o vacunados previamente con otra vacuna contra SARS-CoV-2.

¿Quiénes participarán en este estudio?

Podrán participar voluntarios procedentes de Italia, de cualquier sexo, en edades comprendidas entre los 19-59 años, que sean convalecientes de COVID-19 o que hayan sido vacunados previamente contra esta enfermedad.

¿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 la vacuna SOBERANA Plus ST.

Por otra parte, aunque usted cumpla con todos los requerimientos para participar en el estudio, si la cantidad de sujetos es mayor que la planificada, la selección para ser incluido se realizaría por un procedimiento aleatorio.

¿En qué consiste la vacuna?

Se trata de una vacuna contra el SARS-CoV-2 que contiene un fragmento de una de sus proteínas, obtenido por vía recombinante; su uso no representa ningún riesgo de adquirir la enfermedad. A diferencia de otras que se aplican en el mundo, esta vacuna no se obtiene a partir del virus inactivado ni su material genético.

¿Cuál es el objetivo y las características del estudio?

El objetivo del estudio es demostrar que SOBERANA Plus ST produce muy pocos eventos adversos, y una elevada respuesta inmune, en voluntarios procedentes de Italia, de edades comprendidas entre 19 y 59 años, convalecientes de COVID-19 leve y moderada, así como en individuos previamente vacunados con otra vacuna contra SARS-CoV-2.

¿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, la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o Test Rápido de Antígeno (TRA) para diagnosticar el SARS-CoV-2, y si fuera necesario por otros exámenes de laboratorio para evaluar su estado de salud.
- ✓ La vacunación consiste en la aplicación de una dosis (0,5 mL) de la vacuna por vía intramuscular en el brazo.
- ✓ Una vez vacunado permanecerá en el sitio clínico bajo observación médica durante 1 hora, transcurrido este tiempo 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 4 consultas presenciales después de la vacunación, los médicos designados le comunicarán las fechas de las consultas posteriores a la vacunación y otras actividades planificadas.

Con el objetivo de evaluar la respuesta inmune inducida por la vacuna, se le realizarán dos extracciones de sangre de 10 mL (antes de la vacunación y a los 28 días de vacunado).

¿Qué beneficios podría brindarme la participación en el estudio?

No se conoce a exactitud la inmunidad adquirida por la enfermedad. Los convalecientes, así como los individuos ya vacunados, pueden infectarse, en especial ante la circulación de nuevas variantes del virus; por lo que una vez vacunado, usted pudiera quedar protegido(a).

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

Al demostrarse que la vacuna es segura y protege contra el SARS-CoV-2 en los voluntarios evaluados, se avanzaría a una fase superior en la investigación de esta vacuna.

¿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, tales como: dolor, enrojecimiento, induración del área y malestar general. También ligero dolor en el sitio de las extracciones de sangre y molestias ligeras por la toma de muestra para el PCR o TRA. El seguimiento que se ha planificado en el estudio, conlleva su traslado en contadas ocasiones a los lugares previstos para las consultas y exámenes correspondientes.

¿Cuáles son los riesgos de participar en el estudio?

Muy raramente pudieran ocurrir reacciones adversas serias, como la anafilaxia (tipo de reacción alérgica) u otra, para lo cual se garantizará la atención médica especializada e inmediata.

¿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 muy poco probable de eventos adversos graves, serían 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, los Sistemas de Salud que avalan el estudio les garantizarán toda la atención médica necesaria. En Cuba, su tratamiento gratuito se realizaría en el Centro Internacional de Salud “La Pradera” o la Clínica “Cira García”, en dependencia del cuadro clínico. En Italia, el Hospital “Amedeo di Savoia” se encargaría del tratamiento de los eventos adversos que pudieran surgir.

¿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.

¿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 informarlo al equipo de médicos del estudio.

¿Cuál es mi responsabilidad durante el estudio?

Usted 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 o 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 Vladimir Daniel Trujillo Machado, Investigador Principal, 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 que se señalan al final de este documento. Cuando esté en Italia puede contactar con el Prof. Giovanni Di Perri, Investigador Responsable del Hospital “Amedeo di Savoia”, al teléfono: 390114393828.

Dr. Vladimir Daniel Trujillo Machado
Investigador Principal

Centro Internacional de Salud “La Pradera”
Oficina de Guardia 24h:
Teléfonos, (53) 72725273; 72731441
Móvil: 53 52688447

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 exploratorio de la vacuna SOBERANA Plus ST, para evaluar su reactogenicidad e inmunogenicidad en adultos procedentes de Italia: convalecientes de COVID-19, y en sujetos sin antecedentes de esta enfermedad inmunizados previamente contra SARS-CoV-2".

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 el PCR o Test Rápido de Antígeno para diagnosticar COVID-19, y los chequeos médicos previstos 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 obtenidos podrán ser utilizados en este estudio.
- ✓ 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 del Voluntario

Firma

Fecha/Hora

Nombre y Apellidos del Médico

Firma

Fecha / Hora

16.5 ANEXO 5: COMITÉS DE ÉTICA Y REVISIÓN

Comité de Ética de las Investigaciones: Centro Internacional de Salud “La Pradera”, CUBA

Nombre y Apellidos	Responsabilidad
MSc. Yanise Martínez Guerra	Presidente
MSc. Janette Oliva Herrera	Vice-Presidente
MSc. Lourdes Rosa Hernández Lista	Secretaria
Dr. Armando Guerra Vilanova	Miembro
MSc. Daymis Rabeiro González	Miembro
MSc. Ahmed Álvarez de Armas	Miembro
Dr. Abel Hernández Perera	Miembro
Lic. Yamira Téllez Loredo	Miembro
MSc. Katia García Mustelier	Miembro de la comunidad

COMITATO ETICO INTERAZIENDALE A.O.U. CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO - A.O. ORDINE MAURIZIANO DI TORINO – A.S.L. CITTÀ DI TORINO

Nombre y Apellidos	Responsabilidad
Dr. Marcello Maddalena	Presidente
Prof. Paolo Cavallo Perin	Vice-Presidente
Dr. Mauro Alovisio	Secretaria
Prof. Luigi Biancone	Miembro
Prof. Francisco Giuseppe de Rosa	Miembro
Prof. Roberto Fantozzi	Miembro
Dra. Ivana Franchi	Miembro
Sr. Sergio Gaiotti	Miembro representante de la comunidad
Dr. Mauro Giammarino	Miembro
Prof. Paolo Pieiro Limone	Miembro
Dra. Chiara Marengo	Miembro
Dra Clara Merlini	Miembro
Dra Elena Nave	Miembro
Prof. Barbara Pasini	Miembro
Prof. Dario Roccatello	Miembro
Prof. Renato Romagnoli	Miembro
Ing. Tommaso Agostino Sabbatini	Miembro

Prof. Sergio Sandrucci	Miembro
Dra. Elisa Sciorsci	Miembro
Dr. Marco Spada	Miembro
Dra. Lucia Tattoli	Miembro
Dr. Stefano Taraglio	Miembro

Comité Independiente de Monitoreo de los Datos (CIMD):

Nombre y apellidos	Formación	Responsabilidad	Ubicación
Dr. Narciso Argelio Jiménez Pérez	Esp. De 1er Grado en Medicina Interna. Esp. 2do Grado en Medicina Intensiva y Emergencia. MSc. en Infectología.	Presidente	Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK)
Dra. Mery Martínez Cabrera	Esp. de 1er Grado en MGI. MSc. en Longevidad Satisfactoria	Miembro	Dirección de Relaciones Internacionales del MINSAP
M.Sc. Patricia Lorenzo-Luaces.	Lic. en Matemática. MSc. en Ciencias Matemáticas	Miembro	Investigaciones Clínicas. Centro de Inmunología Molecular
Dra. Gisela María Suárez Formigo	Esp. de I Grado en Inmunología	Miembro	Inmunología Clínica. Centro de Inmunología Molecular

16.6 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	Investigador Promotor
Lic. Yanet Climent Ruiz	Dr.C. Biológicas	Gerente de proyecto
Dr. Fabrizio Chiodo	Dr. C. Química Aplicada	Investigador coordinador en italia
Lic. Raúl González Mugica	Lic. en Bioquímica	Manejo de Datos
Tec. Maite Medina	Téc. Informática	Operador de Datos
Lic. Marcos A. Fontaines	Lic. C. Farmacéuticas	Operador de Datos
Tec. Jennifer Espi Ávila	Téc. Informática	Operador de Datos
Tec. Yeney Domínguez Pentón	Téc. Informática	Operador de Datos
Lic. Marisel Martínez Pérez	Lic. C. Farmacéuticas	Responsable de manejo de la vacuna SOBERANA Plus ST
Lic. Laura M. Rodríguez Noda	Lic. en Microbiología	Responsable de las evaluaciones inmunológicas
Lic. Rocmira Perez Nicado	Lic. Biología	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Ismavy Castillo	Lic. Biología	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Roberto Arias	Lic. Matemática	Responsable de Logística y planificación
Lic. Anais Linen García	Lic. Informática	Logística y planificación
Ing. Bertha Guillén Obregón	Ing. Química, MSc.	Aseguramiento de la Calidad
Lic. Janet Lora García	Lic. Farmacia, MSc.	Aseguramiento de la Calidad
Dr. Rodrigo F Valera Fernández	Especialista en Microbiología	Manejo de muestras
Lic. 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
MSc. Indira Utria Torres	Lic. en Derecho	Coordinador
MSc. Ricardo Pérez Valerino	Lic. en Química Nuclear	Coordinador

CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR

Nombres y apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
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

CENTRO INTERNACIONAL DE SALUD. “LA PRADERA” (CIS)

Nombres y Apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Dr. Vladimir Daniel Trujillo Machado	Especialista en Medicina Interna. Diplomado en Cuidados intensivos.	Investigador Principal
Dra. Nelly Cristina Valdivia Onega	Especialista en Administración de Salud, Especialista 2do grado en Epidemiología y Organización y Administración de Salud Publica	Médico Investigador
Dra. Marelys Castro Iglesias	Especialista en medicina Interna	Médico Investigador
Dr. Ariel González López	Especialista en imagenología	Medico Investigador
Dra. Loida Torres López	Especialista en Laboratorio clínico	Medico Investigador
Dra. Janet Seoanes Piedra	Especialista en Neurología	Medico Investigador
Dra. Danay Castro Iglesias	Especialista en Medicina Interna	Medico Investigador
Lic. Isumy Teresa Chuisent Gómez	Lic. en enfermería. Master en Urgencias Médicas	Enfermera vacunadora
Lic. Elizabeth de la Caridad Nodarse Amaya	Lic. en Enfermería.	Enfermera
Lic. Ana Sofía Tamayo Taquechel	Lic. en Enfermería.	Enfermera
Lic. Dianelis Suarez Revoll	Lic. en Enfermería	Enfermera vacunadora
Lic. Annia Abreu Godínez	Lic. en Farmacia	Responsable de manejo de la vacuna SOBERANA Plus ST
Ing. Nelia Hernandez Turiños	Ingeniera Agrónoma. MSc.	Responsable logística y planificación
Lic. Deysi Geli Gámez	Gestora de la Información en Salud	Responsable de documentación
Lic. Lourdes Hernández Lista	Lic. en Psicología	Responsable de Comunicación
Dr. Camilo Lenin Otero Motola	Especialista en Medicina Interna. Diplomado en Cuidados intensivos.	Médico Investigador
Lic. Ana Lourdes Artigas	Lic. en Laboratorio Clínico	Estudios de Laboratorio
Tec. Beatriz Álvarez Acevedo	Tec. Laboratorio Clínico	Estudios de Laboratorio
Tec. Ibis Marlen Bermúdez Domínguez	Tec. Laboratorio Clínico	Estudios de Laboratorio

CENTRO NACIONAL COORDINADOR DE ENSAYOS CLÍNICOS (CENCEC)

Nombres y Apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
MSc. Pedro Pablo Guerra Chaviano	Máster en Ensayos Clínicos	Monitor Responsable
Lic. Analeys R. Maceo Sinabele	Lic en C. Farmacéuticas	Monitor
Lic. Anabel Amador González	Lic en C. Farmacéuticas	Monitor
Lic. Leani Martínez García	Lic en Biología	Monitor

CENTRO DE INMUNOENSAYO

Nombres y apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Dr.C. Irinia Y. Valdivia Alvarez	Lic en Microbiología. Dr.C. de la Salud	Evaluaciones inmunológicas
MSc Aurora Delahanty Fernández	Lic y MSc en Bioquímica	Evaluaciones inmunológicas
MSc Darien Ortega León	Lic y MSc en C. Farmacéuticas	Evaluaciones inmunológicas
MSc Ariel Palenzuela Díaz	Lic y MSc en Bioquímica	Evaluaciones inmunológicas

INSTITUTO DE CIBERNÉTICA, MATEMÁTICA Y FÍSICA

Nombres y apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Lic. Carmen M. Valenzuela Silva	Lic. y MSc en Matemáticas	Responsable del Procesamiento y Análisis Estadístico

HOSPITAL “AMEDEO DI SAVOIA” (TORINO) ITALIA

Nombres y apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Prof. Giovanni Di Perri	Médico	Investigador Responsable del Sitio Clínico
Prof. Andrea Calcagno,	Médico	Subinvestigador
Dr. Mattia Giovanni Trunfio,	Médico	Subinvestigador
Dra. Valeria Ghisetti	Lic. Biología	Subinvestigador
Dra. Maria Grazia Milia	Lic. Biología	Estudios de Laboratorio
Dra. Rita Proia	Lic. Biología	Estudios de Laboratorio

16.7 ANEXO 7: LISTADO DE SUJETOS

16.7.1 Registro de Incluidos y No Incluidos

Listado de los sujetos evaluados en el CIS “La Pradera”.

NÚMERO DE PESQUISAJE	EDAD	INCLUIDOS Y EXCLUIDOS	CAUSA EXCLUSIÓN
01-T	37	INCLUIDO	
02-T	38	INCLUIDO	
03-T	29	INCLUIDO	
04-T	40	INCLUIDO	
05-T	39	INCLUIDO	
06-T	39	INCLUIDO	
07-T	43	INCLUIDO	
08-T	44	INCLUIDO	
09-T	33	INCLUIDO	
10-T	43	INCLUIDO	
11-T	36	INCLUIDO	
12-T	25	INCLUIDO	
13-T	37	INCLUIDO	
14-T	47	INCLUIDO	
15-T	48	INCLUIDO	
16-T	33	INCLUIDO	
17-T	35	INCLUIDO	
18-T	27	INCLUIDO	
19-T	41	INCLUIDO	
20-T	30	INCLUIDO	
21-T	32	INCLUIDO	
22-T	32	INCLUIDO	
23-T	32	INCLUIDO	
24-T	59	INCLUIDO	NOTA- MAL INCLUIDO POR HABERSE VACUNADO CONTRA SARS-Cov-2 CON 2 MESES DE ANTELACIÓN
25-T	54	INCLUIDO	
26-T	36	INCLUIDO	
27-T	56	INCLUIDO	
28-T	50	INCLUIDO	
29-T	50	INCLUIDO	
31-T	40	INCLUIDO	

16.7.2 Sujetos Descontinuados

ID	Tto	Fecha de Inclusión	Fecha de Interrupción	Causa de Interrupción
--	--	--	--	--
--	--	--	--	--
--	--	--	--	--

16.7.3 Sujetos excluidos del análisis de eficacia

ID	Tto	Sexo	Edad	Observación	Razón(s)
24-T	SOBERANA PLUS	M	59	Se incluyó por error, y fue vacunado	Haberse vacunado contra SARS-CoV-2 dos meses antes de la inclusión en el estudio

16.7.4 Datos demográficos

Código	Firma_CI	Iniciales	Sexo	Edad	Piel	Peso	Talla	IMC
01-T	16-11-21	VA	M	37	Blanca	95.1	182	28
02-T	16-11-21	MC	M	38	Blanca	64.1	175	20
03-T	16-11-21	IC	F	29	Blanca	62.69	166	22
04-T	16-11-21	FST	M	40	Blanca	66.9	161	25
05-T	16-11-21	FB	M	39	Blanca	69.46	169	24
06-T	16-11-21	AC	M	39	Blanca	69.46	173	23
07-T	16-11-21	RP	M	43	Blanca	90	180	27
08-T	16-11-21	MP	M	44	Blanca	65	157	26
09-T	16-11-21	AL	F	33	Blanca	72	159	28
10-T	16-11-21	AP	M	43	Blanca	70	180	21
11-T	16-11-21	GG	M	36	Blanca	73.5	168.5	28
12-T	16-11-21	VM	F	25	Blanca	63	164.5	23
13-T	16-11-21	FM	M	37	Blanca	72	167.5	25
14-T	16-11-21	SV	M	47	Blanca	62	170	21
15-T	16-11-21	MV	M	48	Blanca	76	170	26
16-T	16-11-21	IJES	F	33	Mestiza	56	169	19
17-T	16-11-21	MS	M	36	Blanca	79	173.5	26
18-T	16-11-21	AT	M	28	Blanca	87.5	184	25
19-T	16-11-21	MC	M	41	Blanca	89	181	27
20-T	15-11-21	BF	F	30	Blanca	78	166	28
21-T	15-11-21	GR	M	32	Blanca	78	179	24
22-T	16-11-21	SS	F	32	Blanca	60	175	19
23-T	16-11-21	MB	M	32	Blanca	81	187	23
24-T	16-11-21	FM	M	59	Blanca	108	185	31
25-T	16-11-21	TP	M	54	Blanca	68.6	181	20.9
26-T	16-11-21	VL	F	36	Blanca	45	155	18.7
27-T	16-11-21	GP	F	56	Blanca	70.9	169	24.8

Código	Firma_CI	Iniciales	Sexo	Edad	Piel	Peso	Talla	IMC
28-T	16-11-21	MA	M	50	Blanca	76.8	169	23.7
29-T	16-11-21	RL	M	50	Blanca	95.8	169	33.5
31-T	17-11-21	MMV	M	40	Blanca	97	180	29

16.7.5 Antecedentes de vacunación

StudySubjectID	PreVacunado	FDosis1	FDosis2	Vacuna	FInclusion
01-T	Si	21-05-21	01-07-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
02-T	Si	09-06-21		Jhonson&Jhonson	16-11-21
03-T	Si	16-06-21	21-07-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
04-T	Si	27-02-21	18-05-21	AstraZeneca	16-11-21
05-T	Si	23-06-21	28-07-21	Moderna	16-11-21
06-T	Si	15-05-21	24-06-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
07-T	Si	01-03-21	24-05-21	AstraZeneca	17-11-21
08-T	Si	26-07-21	01-08-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
09-T	Si	04-06-21	09-07-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
10-T	Si	23-06-21	04-08-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
11-T	Si	20-06-21	27-07-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
12-T	Si	19-06-21	20-07-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
13-T	Si	23-05-21		Jhonson&Jhonson	16-11-21
14-T	Si	09-02-21	02-03-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
15-T	Si	08-01-21	29-01-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
16-T	Si	23-06-21	15-07-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
17-T	Si	19-05-21	23-06-21	Moderna	16-11-21
18-T	Si	12-03-21	09-06-21	AstraZeneca	16-11-21
19-T	Si	25-05-21	16-06-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
20-T	Si	13-06-21	18-07-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
21-T	Si	13-06-21	18-07-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
22-T	Si	22-06-21	27-07-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
23-T	Si	30-06-21	29-07-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
24-T	Si	07-09-21		Jhonson&Jhonson	16-11-21
25-T	Si	19-05-21	23-06-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
26-T	Si	14-05-21	18-06-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
27-T	Si	05-05-21	09-06-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
28-T	Si	05-06-21	10-07-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
29-T	Si	03-01-21	25-01-21	Pfizer-BioNtech	16-11-21
31-T	Si	09-03-21	26-05-21	AstraZeneca	17-11-21

16.7.6 Datos del tratamiento previo

ID	Farmaco	Motivo	Frecuencia	Unidad	Tiempo de uso	Unidad de tiempo
04-T	Alergias	Hidrocortisona	Ocasionalmente	mg	7	años
04-T	Alergias	Antihistaminico	Ocasionalmente	mg	7	años
05-T	Psoriasis	Calcipotriol	Diario	µg	10	años
05-T	Psoriasis	Betametasona	Diario	mg	10	años
17-T	Asma bronquial	Beclometasona	C/12 horas	mg	3	años
17-T	Asma bronquial	Montelukast	Diario	mg	3	años
22-T	Alergia	Zyrtec	Ocasionalmente	mg	28	años

16.7.7 Datos de respuesta de eficacia individual

16.7.7.1 Concentración de Anticuerpos IgG y Títulos de neutralización molecular

ID	Vacuna previa	IGG_T0	IGG_28	Indice Seroconv.	Seroconv.	mVNT_0	mVNT_28
01-T	Pfizer-BioNtech	315.12	1514.56	4.81	Si	207	501
02-T	Jhonson&Jhonson	145.25	827.52	5.7	Si	117	263
03-T	Pfizer-BioNtech	876.08	5852.16	6.68	Si	484	3528
04-T	AstraZeneca	202	4813.44	23.83	Si	268	2765
05-T	Moderna	1589.76	26565.12	16.71	Si	623	9340
06-T	Pfizer-BioNtech	266	3696.96	13.9	Si	159	2094
07-T	AstraZeneca	72.46	1756.16	24.24	Si	12.5	592
08-T	Pfizer-BioNtech	741.2	2409.92	3.25	No	283	1540
09-T	Pfizer-BioNtech	573.28	2201.28	3.84	No	147	1111
10-T	Pfizer-BioNtech	4924.8	21116.16	4.29	Si	2199	8648
11-T	Pfizer-BioNtech	2043.36	37268.48	18.24	Si	747	21829
12-T	Pfizer-BioNtech	373.52	2470.4	6.61	Si	163	1070
13-T	Jhonson&Jhonson	17.32	776.96	44.86	Si	2	206
14-T	Pfizer-BioNtech	74.44	19762.68	265.48	Si	40	12654
15-T	Pfizer-BioNtech	34.35	955.52	27.82	Si	12.5	1227
16-T	Pfizer-BioNtech	447.92	3190.08	7.12	Si	163	933
17-T	Moderna	664.56	5687.68	8.56	Si	536	5087
18-T	AstraZeneca	105.76	1648	15.58	Si	79	870
19-T	Pfizer-BioNtech	300.64	894.72	2.98	No	118	655
20-T	Pfizer-BioNtech	888.48	7215.04	8.12	Si	917	5090
21-T	Pfizer-BioNtech	764.8	3974.72	5.2	Si	331	1736
22-T	Pfizer-BioNtech	577.52	2133.12	3.69	No	154	582
23-T	Pfizer-BioNtech	787.2	1760.32	2.24	No	299	938
24-T	Jhonson&Jhonson	38.16	536.96	14.07	Si	12.5	149
25-T	Pfizer-BioNtech	208.77	1035.84	4.96	Si	43	793
26-T	Pfizer-BioNtech	555.36	13242.24	23.84	Si	224	6175
27-T	Pfizer-BioNtech	279.68	4882.88	17.46	Si	198	4212

ID	Vacuna previa	IGG T0	IGG 28	Indice Seroconv.	Seroconv.	mVNT_0	mVNT_28
28-T	Pfizer-BioNtech	939.44	2985.6	3.18	No	625	1032
29-T	Pfizer-BioNtech	287.26	75514.88	262.88	Si	115	21402
31-T	AstraZeneca	140.71	3477.76	24.72	Si	132	5142

16.7.7.2 % de Inhibición de la interacción RBD:ACE2

ID	Vacuna previa	Inhibición_0	Inhibición_28
01-T	Pfizer-BioNtech	59.4	92.1
02-T	Jhonson&Jhonson	48.3	85.9
03-T	Pfizer-BioNtech	86.7	94.1
04-T	AstraZeneca	82.9	89.1
05-T	Moderna	89.8	91.9
06-T	Pfizer-BioNtech	62.3	94.2
07-T	AstraZeneca	20.6	91.6
08-T	Pfizer-BioNtech	79.1	88.0
09-T	Pfizer-BioNtech	57.9	91.0
10-T	Pfizer-BioNtech	93.2	90.6
11-T	Pfizer-BioNtech	91.4	92.3
12-T	Pfizer-BioNtech	60.1	92.0
13-T	Jhonson&Jhonson	12.9	80.4
14-T	Pfizer-BioNtech	27.6	91.1
15-T	Pfizer-BioNtech	24.2	89.9
16-T	Pfizer-BioNtech	61.2	93.3
17-T	Moderna	94.3	91.9
18-T	AstraZeneca	39.7	90.9
19-T	Pfizer-BioNtech	51.1	90.3
20-T	Pfizer-BioNtech	91.3	93.9
21-T	Pfizer-BioNtech	75.5	91.4
22-T	Pfizer-BioNtech	57.1	94.3
23-T	Pfizer-BioNtech	77.5	89.9
24-T	Jhonson&Jhonson	9.8	65.5
25-T	Pfizer-BioNtech	22.2	88.0
26-T	Pfizer-BioNtech	84.3	91.6
27-T	Pfizer-BioNtech	62.6	91.8
28-T	Pfizer-BioNtech	91.6	92.7
29-T	Pfizer-BioNtech	49.8	94.1
31-T	AstraZeneca	52.2	92.0

16.7.7.3 Títulos de neutralización viral obtenidos en el Laboratorio de la Defensa Civil de Cuba

ID	Tto	cVNT_0				cVNT_28			
		D614G	Beta	Delta	Omicron	D614G	Beta	Delta	Omicron
01-T	Pfizer-BioNtech	1:20	1:10	1:10	1:10	1:112	1:14	1:80	1:80
02-T	Jhonson&Jhonson	1:56	0	1:28	1:14	1:320	1:40	1:56	1:160
03-T	Pfizer-BioNtech	1:112	1:5	1:80	1:40	1:320	1:224	1:891	1:1280
04-T	AstraZeneca	1:28	1:5	1:7	1:7	1:447	1:224	1:891	1:1280
05-T	Moderna	1:56	1:56	1:56	1:56	1:1280	1:891	1:1778	1:891
06-T	Pfizer-BioNtech	1:56	1:20	1:20	1:5	1:224	1:447	1:640	1:640
07-T	AstraZeneca	1:7	0	1:5	1:10	1:447	1:224	1:320	1:320
08-T	Pfizer-BioNtech	1:40	1:10	1:28	1:56	1:320	1:160	1:224	1:891
09-T	Pfizer-BioNtech	1:56	1:5	1:20	1:20	1:224	1:56	1:320	1:160
10-T	Pfizer-BioNtech	1:447	1:80	1:320	1:160	1:1778	1:1280	1:320	1:891
11-T	Pfizer-BioNtech	1:56	1:10	1:40	1:56	1:2560	1:1280	1:1778	1:7778
12-T	Pfizer-BioNtech	1:40	0	1:28	1:40	1:640	1:40	1:1280	1:640
13-T	Jhonson&Jhonson	1:5	0	0	1:7	1:112	1:14	1:56	1:80
14-T	Pfizer-BioNtech	1:7	0	0	1:10	1:3550	1:891	1:2560	1:20480
15-T	Pfizer-BioNtech	1:10	0	0	1:5	1:320	1:20	1:160	1:160
16-T	Pfizer-BioNtech	1:40	1:14	1:7	1:28	1:320	1:112	1:640	1:1280
17-T	Moderna	1:160	1:10	1:5	1:80	1:1280	1:160	1:891	1:640
18-T	AstraZeneca	1:28	0	1:28	1:20	1:447	1:112	1:447	1:891
19-T	Pfizer-BioNtech	1:40	0	1:20	1:56	1:112	1:80	1:224	1:1280
20-T	Pfizer-BioNtech	1:112	1:10	1:40	1:112	1:640	1:224	1:891	1:640
21-T	Pfizer-BioNtech	1:56	1:5	1:7	1:40	1:320	1:80	1:320	1:224
22-T	Pfizer-BioNtech	1:56	1:5	1:14	1:20	1:1778	1:40	1:80	1:112
23-T	Pfizer-BioNtech	1:40	1:10	1:20	1:28	1:112	1:20	1:320	1:320
24-T	Jhonson&Jhonson	1:5	0	0	1:7	1:80	1:7	1:20	1:80
25-T	Pfizer-BioNtech	1:10	0	1:5	1:10	1:112	1:14	1:112	1:56
26-T	Pfizer-BioNtech	1:56	1:5	1:20	1:56	1:1280	1:447	1:3550	1:1280
27-T	Pfizer-BioNtech	1:28	0	1:10	1:28	1:160	1:112	1:320	1:80
28-T	Pfizer-BioNtech	1:80	1:20	1:56	1:56	1:160	1:80	1:320	1:447
29-T	Pfizer-BioNtech	1:56	1:10	1:14	1:56	1:7558	1:1778	1:10240	1:81920
31-T	AstraZeneca	1:40	1:5	1:10	1:40	1:640	1:56	1:447	1:1280

16.7.8 Datos de terapia concomitante

ID	Fármaco	Tto_EA	Frecuencia	Unidad
07-T	CAPTOPRIL	HTA	DOSIS UNICA	mg
14-T	DIPIRONA	Malestar gral	DOSIS UNICA	mg
27-T	DICLOFENACO	Contractura en cuello	DOSIS UNICA	mg

16.7.9 Listados de eventos adversos

ID	Vacuna previa	EA	Aparición	Duración	Intens.	Gravedad	Resultados	Causalidad
SOLICITADOS-LOCALES								
01-T	Pfizer-BioNtech	Dolor	60-24h	>24-48h	Leve	No grave	Resuelto	A1
02-T	Jhonson&Jhonson	Dolor	60-24h	<=24h	Leve	No grave	Resuelto	A1
03-T	Pfizer-BioNtech	Dolor	60-24h	<=24h	Leve	No grave	Resuelto	A1
06-T	Pfizer-BioNtech	Dolor	60-24h	<=24h	Leve	No grave	Resuelto	A1
07-T	AstraZeneca	Dolor	60-24h	>24-48h	Leve	No grave	Resuelto	A1
14-T	Pfizer-BioNtech	Dolor	60-24h	>48-72h	Leve	No grave	Resuelto	A1
15-T	Pfizer-BioNtech	Dolor	60-24h	>24-48h	Leve	No grave	Resuelto	A1
17-T	Moderna	Dolor	60-24h	>24-48h	Leve	No grave	Resuelto	A1
22-T	Pfizer-BioNtech	Dolor	60-24h	>24-48h	Leve	No grave	Resuelto	A1
27-T	Pfizer-BioNtech	Dolor	60-24h	<=24h	Leve	No grave	Resuelto	A1
29-T	Pfizer-BioNtech	Dolor	60-24h	<=24h	Leve	No grave	Resuelto	A1
NO SOLICITADO-LOCAL								
07-T	AstraZeneca	Prurito sitio de vacunacion	<=60min	<=24h	Leve	No grave	Resuelto	A1
NO SOLICITADO-SISTÉMICO								
07-T	AstraZeneca	Hipertensión arterial	60-24h	<=24h	Leve	No grave	Resuelto	A4
14-T	Pfizer-BioNtech	Dolor de garganta	>72h	>48-72h	Leve	No grave	Resuelto	C
14-T	Pfizer-BioNtech	Malestar general	>72h	<=24h	Leve	No grave	Resuelto	C
27-T	Pfizer-BioNtech	Contractura muscular en el cuello	>48-72h	<=24h	Leve	No grave	Resuelto	C

16.7.10 Listado de las mediciones de laboratorio

ID	Prueba rápida de Embarazo	Prueba rápida de antígeno	PCR
01-T	NP	Neg	Neg
02-T	NP	Neg	Neg
03-T	Neg	Neg	Neg
04-T	NP	Neg	Neg
05-T	NP	Neg	Neg

ID	Prueba rápida de Embarazo	Prueba rápida de antígeno	PCR
06-T	NP	Neg	Neg
07-T	NP	Neg	Neg
08-T	NP	Neg	Neg
09-T	Neg	Neg	Neg
10-T	NP	Neg	Neg
11-T	NP	Neg	Neg
12-T	Neg	Neg	Neg
13-T	NP	Neg	Neg
14-T	NP	Neg	Neg
15-T	NP	Neg	Neg
16-T	Neg	Neg	Neg
17-T	NP	Neg	Neg
18-T	NP	Neg	Neg
19-T	NP	Neg	Neg
20-T	Neg	Neg	Neg
21-T	NP	Neg	Neg
22-T	Neg	Neg	Neg
23-T	NP	Neg	Neg
24-T	NP	Neg	Neg
25-T	NP	Neg	Neg
26-T	Neg	Neg	Neg
27-T	NP	Neg	Neg
28-T	NP	Neg	Neg
29-T	NP	Neg	Neg
31-T	NP	Neg	Neg

NP: No procede. Neg: Negativo

16.8 ANEXO 8: ESQUEMA DE ALEATORIZACIÓN

El estudio es abierto, no aleatorizado. Se administró la vacuna en la fortaleza propuesta a los sujetos incluidos en el estudio.

16.9 ANEXO 9: CERTIFICADOS DE AUDITORÍAS

Los informes de las auditorías realizadas por el CENCEC son muy amplios. Incluimos tan solo la “Carta al Investigador” conclusiva de cada uno. Por otra parte, se realizaron cuatro evaluaciones iniciales a las instituciones cubanas que participaron en el estudio clínico. Tres reportes de inicio, y tres reportes de terminación, incluyendo el Informe Final de Conclusión.

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

CARTA AL INVESTIGADOR

Título abreviado del EC: Soberana Plus Turin

Nombre del Investigador: Dr. Vladimir Daniel Trujillo Machado

Sitio clínico: Centro Internacional de Salud "La Pradera"

Fecha de la visita: 16-11-21 (dd/mm/aa)

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

Durante la visita se revisa todo el proceso de vacunación, registros e HC.

La HC y CRD será de forma electrónica en el software Open Clínica. La principal dificultad encontrada es que no se comenzó la entrada de los datos en las HC electrónica.

Acción: Los investigadores completarán todos los datos en las HC.

Responsable: Investigadora Responsable y Co-investigadores.

Fecha Límite: 19-10-2021

Los Contratos entre en el Promotor con el Sitio y los diferentes Laboratorios no se encuentran disponibles.

Acción: Solicitar al promotor los contrato para poner la copia en la carpeta del investigador.

Fecha Límite: 25-11-21

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: Lic. Anaelys R. Maceo Sinabele/ Lic. Leani Martínez García.

AIC

Firma del Investigador Principal/Responsable:

CARTA AL INVESTIGADOR

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

Titulo abreviado del EC: Soberana Plus Turin

Nombre del Investigador: Lic. Gerardo Baró Román

Sitio clínico: Centro de Inmunoensayo

Fecha de la visita: 10/10/21 (dd/mm/aa)

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

No se encuentra el Acta de Entrega de las 30 muestras de tiempo cero ni el Acta de Entrega de los resultados que fueron entregados al IFV.

Acción: Investigador Responsable pedirá copia del Acta de entrega a la Dra.C. Yanet Climent Ruiz, responsable de Manejo de Muestras.

Fecha Límite: 27-12-21

Los investigadores mantienen buena actitud ante el estudio y dominio del protocolo.

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: Lic. Anaelys R. Maceo Sinabele. AIC

Firma del Investigador Principal/Responsable: Lic. Gerardo Baró Román

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

CARTA AL INVESTIGADOR

Título abreviado del EC: Soberana Plus Turin

Nombre del Investigador: Dra. Tays Hernández García

Sitio clínico: Laboratorio de Inmunología Centro de Inmunología Molecular

Fecha de la visita: 10/12/21 (dd/mm/aa)

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

Falta por firmar Modelos de Delegación de Funciones y Deberes y Responsabilidades Co-Investigador de Laboratorio.

Fecha Límite: 27-12-21

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: Lic. Anaelys R. Maceo Sinabele, Lic. Leani Martínez García.
AIC

Firma del Investigador Principal/Responsable: Dra. Tays Hernández García

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

CARTA AL INVESTIGADOR

Título abreviado del EC: Soberana Plus Turin

Nombre del Investigador: Dra. Tays Hernández García

Sitio clínico: Laboratorio de Inmunología Centro de Inmunología Molecular

Fecha de la visita: 27/12/21 (dd/mm/aa)

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

Las muestras correspondientes a t28 aún no han llegado de Italia para su procesamiento en dicho Laboratorio.

Falta por firmar modelo de Acuerdo de confidencialidad, Compromiso de participación, Delegación de Funciones y Deberes y Responsabilidades Co-Investigador de Laboratorio la Co-investigadora Dra. Belinda Sánchez Ramírez.

Acción: La IR se encargará de recoger la firma que falta.

Fecha Límite: Enero 2022

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: Lic. Anaelys R. Maceo Sinabele, Lic. Leani Martínez García.
AIC

Firma del Investigador Principal/Responsable: Dra. Tays Hernández García

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

CARTA AL INVESTIGADOR

Título abreviado del EC: Soberana Plus Turin

Nombre del Investigador: Lic. Gerardo Baró Román

Sitio clínico: Centro de Inmunoensayo

Fecha de la visita: 27/12/21 (dd/mm/aa)

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

Los investigadores mantienen buena actitud ante el estudio y dominio del protocolo.

Las muestras correspondientes a t28 aún no han llegado de Italia para su procesamiento en dicho Laboratorio.

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: Lic. Anaelys R. Maceo Sinabele. AIC

Firma del Investigador Principal/Responsable: Lic. Gerardo Baró Román

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

CARTA AL INVESTIGADOR

Titulo abreviado del EC: Soberana Plus Turin

Nombre del Investigador: Dr. Vladimir Daniel Trujillo Machado

Sitio clínico: Centro Internacional de Salud "La Pradera"

Fecha de la visita: 21-01-22 (dd/mm/aa)

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

Faltan resultados tiempo cero y tiempo 28 de Títulos de Anticuerpos Neutralizantes procesados en Italia.

Acción: Pedir resultados a Investigador en Italia.

Fecha Límite: 07-02-2022

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: Lic. Anaelys R. Maceo Sinabele/Lic. Leani Martínez García

Firma del Investigador Principal/Responsable:

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

CARTA AL INVESTIGADOR

Título abreviado del EC: Soberana Plus Turin

Nombre del Investigador: Dra. Tays Hernández García

Sitio clínico: Laboratorio de Inmunología Centro de Inmunología Molecular

Fecha de la visita: 28/01/22 (dd/mm/aa)

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

Falta por firmar modelo de Acuerdo de confidencialidad, Compromiso de participación, Delegación de Funciones y Deberes y Responsabilidades Co-Investigador de Laboratorio la Co-investigadora Dra. Belinda Sánchez Ramírez.

Acción: La IR se encargará de recoger la firma que falta.

Fecha Límite: 08-02-22

Se informa que la próxima visita será el 8 de febrero, la misma será la **Visita de Terminación** ya que el ensayo terminó.

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: Lic. Anaelys R. Maceo Sinabele, Lic. Leani Martínez García.
AIC

Firma del Investigador Principal/Responsable: Dra. Tays Hernández García

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

CARTA AL INVESTIGADOR

Título abreviado del EC: Soberana Plus Turin

Nombre del Investigador: Lic. Gerardo Baró Román

Sitio clínico: Centro de Inmunoensayo

Fecha de la visita: 28-01-22 (dd/mm/aa)

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

Los investigadores mantienen buena actitud ante el estudio y dominio del protocolo.

Se informa que la próxima visita será el 8 de febrero, la misma será la **Visita de Terminación** ya que el ensayo terminó.

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: Lic. Anaelys R. Maceo Sinabele. AIC

Firma del Investigador Principal/Responsable: Lic. Gerardo Baró Román

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

CARTA AL INVESTIGADOR

Titulo abreviado del EC: Soberana Plus Turin

Nombre del Investigador: Dr. Vladimir Daniel Trujillo Machado

Sitio clínico: Centro Internacional de Salud "La Pradera"

Fecha de la visita: 07-02-22 (dd/mm/aa)

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

Faltan resultados tiempo cero y tiempo 28 de Títulos de Anticuerpos Neutralizantes procesados en Italia.

Acción: Pedir resultados a Investigador en Italia.

Fecha Límite: 07-03-2022

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: Lic. Anaelys R. Maceo Sinabele/Lic. Leani Martínez García

Firma del Investigador Principal/Responsable:

16.10 ANEXO 10. NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES

No se reportaron eventos adversos graves durante el estudio.