

Protocolo de Ensayo Clínico

Un ensayo clínico abierto de Fase IIB para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de la Vacuna Recombinante contra el Nuevo Coronavirus (Vector de Adenovirus Tipo 5) (Ad5-nCoV) en participantes de 18 años de edad y mayores que previamente recibieron una dosis de Sputnik V.

| | |
|-------------------------------|--|
| TÍTULO ABREVIADO | Estudio de la Vacuna Recombinante contra el Nuevo Coronavirus (Vector de Adenovirus Tipo 5) (Ad5-nCoV) Fase IIB en participantes de 18 años de edad y mayores que previamente recibieron una dosis de Sputnik V. |
| ID DEL ENSAYO | CS-nCoV-SeqAD26/FH 63 |
| NRO. DE REGISTRO | |
| VACUNA DEL ESTUDIO | Vacuna Recombinante contra la COVID-19 con vector de adenovirus tipo 5 (Ad5-nCoV) |
| Versión | 2.0 |
| Fecha: | 25 de Octubre de 2021 |
| PATROCINADOR | Fundación Huésped |
| INVESTIGADOR PRINCIPAL | Dr. Pedro Enrique Cahn, MD, PhD |

Declaración de confidencialidad

Las siguientes secciones contienen información confidencial y patentada que es propiedad de CanSino Biologics Inc.

TABLA DE CONTENIDOS/ÍNDICE

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | LISTADO DE ABREVIATURAS | 7 |
| 2 | DECLARACIÓN DE CONFORMIDAD | 9 |
| | 2.1 HOJA DE FIRMA DE LA APROBACIÓN DEL PATROCINADOR PARA EL PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO | 9 |
| | 2.2 DECLARACIÓN DEL PI | 10 |
| 3 | LISTADO DE LOS PRINCIPALES RESPONSABLES | 11 |
| 4 | RESUMEN DEL PROTOCOLO | 12 |
| | 4.1 SINOPSIS | 12 |
| 5 | INTRODUCCIÓN | 17 |
| | 5.1 ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD | 17 |
| | 5.2 ANTECEDENTES DE LA VACUNA | 17 |
| | 5.3 ANTECEDENTES DE ENSAYOS CLÍNICOS | 18 |
| | 5.4 FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO: | 18 |
| | 5.5 RIESGOS Y BENEFICIOS | 19 |
| | 5.5.1 <i>Riesgos potenciales conocidos</i> | 19 |
| | 5.5.2 <i>Beneficio previsto para los participantes</i> | 19 |
| | 5.5.3 <i>Riesgos para el personal del estudio y el medio ambiente</i> | 19 |
| | 5.5.4 <i>Evaluación de los posibles riesgos y beneficios</i> | 20 |
| 6 | OBJETIVOS Y PUNTOS FINALES | 20 |
| | 6.1 OBJETIVO PRIMARIO | 20 |
| | 6.2 OBJETIVO SECUNDARIO | 20 |
| | 6.3 OBJETIVO EXPLORATORIO | 20 |
| | 6.4 PUNTOS FINALES | 20 |
| | 6.4.1 <i>Puntos finales primarios</i> | 20 |
| | 6.4.2 <i>Puntos finales secundarios</i> | 21 |
| | 6.4.3 <i>Puntos finales exploratorios</i> | 21 |
| 7 | DISEÑO DEL ENSAYO | 21 |
| | 7.1 DISEÑO GENERAL | 21 |
| | 7.2 FUNDAMENTOS CIENTÍFICOS DEL DISEÑO DEL ESTUDIO | 22 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 7.3 | NORMAS DE SUSPENSIÓN DEL ESTUDIO Y MONITOREO DE SEGURIDAD | 22 |
| 7.3.1 | <i>Criterios para la suspensión del estudio</i> | 22 |
| 7.3.2 | <i>Terminación prematura</i> | 23 |
| 7.4 | DEFINICIÓN SOBRE EL FINAL DEL ESTUDIO | 23 |
| 7.5 | ESQUEMA | 23 |
| 8 | POBLACIÓN DEL ESTUDIO | 23 |
| 8.1 | DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO | 23 |
| 8.2 | CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN | 24 |
| 8.2.1 | <i>Criterios de inclusión</i> | 24 |
| 8.2.2 | <i>Criterios de exclusión</i> | 24 |
| 8.3 | FALLAS DE SELECCIÓN | 25 |
| 8.4 | PROCEDIMIENTOS DE PÉRDIDA PARA EL SEGUIMIENTO/ESTRATEGIAS DE RETENCIÓN | 25 |
| 8.5 | RETIRO DE PARTICIPANTES | 25 |
| 8.5.1 | <i>Retiro del estudio</i> | 25 |
| 8.5.2 | <i>Alcance de la violación del protocolo y del desvío del protocolo</i> | 26 |
| 8.5.3 | <i>Procedimientos para los participantes con interrupción</i> | 26 |
| 9 | PROCEDIMIENTOS DE VACUNA E INMUNIZACIÓN | 27 |
| 9.1 | VACUNA EN FASE DE INVESTIGACIÓN | 27 |
| 9.1.1 | <i>Descripción de la vacuna</i> | 27 |
| 9.1.2 | <i>Provisión y rendición de cuentas</i> | 28 |
| 9.1.3 | <i>Almacenamiento y estabilidad de la vacuna</i> | 29 |
| 9.1.4 | <i>Medidas para evitar la introducción en el medio ambiente</i> | 29 |
| 9.1.4.1 | <i>Transferencia y almacenamiento</i> | 29 |
| 9.1.4.2 | <i>Administración</i> | 29 |
| 9.1.5 | <i>Precauciones e instrucciones de seguridad para la vacunación</i> | 30 |
| 9.1.6 | <i>Contraindicaciones para la administración del producto</i> | 30 |
| 9.2 | OTROS TRATAMIENTOS O VACUNAS CONCOMITANTES | 30 |
| 10 | MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO | 32 |
| 10.1 | RECLUTAMIENTO | 32 |
| 10.2 | PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO E INTERVENCIONES | 32 |
| 10.2.1 | <i>Requisitos</i> | 32 |
| 10.2.2 | <i>Dispensación de la vacuna en investigación</i> | 33 |

| | |
|---|-----------|
| 10.3 ESQUEMA DE ENSAYO | 35 |
| 10.3.1 <i>Esquema de Actividades (SOA)</i> | 35 |
| 10.4 SEGUIMIENTOS DE SEGURIDAD | 36 |
| 10.5 VISITAS NO PROGRAMADAS | 37 |
| 10.6 VISITA DE TERMINACIÓN PREMATURA | 37 |
| 10.7 GESTIÓN DE CONTROL DE NATALIDAD Y NUEVO EMBARAZO DE LAS PARTICIPANTES EN EL ENSAYO | 37 |
| 10.8 GESTIÓN DE ESPECÍMENES | 38 |
| 10.8.1 <i>Preparación, manipulación y almacenamiento de especímenes</i> | 38 |
| 10.8.2 <i>Gestión de espécimen</i> | 38 |
| 10.9 MANEJO DE DATOS Y MANTENIMIENTO DE REGISTROS | 38 |
| 10.9.1 <i>Confidencialidad</i> | 38 |
| 10.9.2 <i>Documentos fuente</i> | 39 |
| 10.9.3 <i>Formularios de reporte de casos</i> | 39 |
| 10.9.4 <i>Tarjeta de diario del participante</i> | 40 |
| 10.9.5 <i>Retención de los registros</i> | 40 |
| 11 ENSAYO DE LABORATORIO Y EVALUACIONES DE INMUNOGENICIDAD | 41 |
| 11.1 EVALUACIÓN GENERAL | 41 |
| 11.1.1 <i>Evaluación basal para participantes activos</i> | 41 |
| 12 EVALUACIÓN Y GESTIÓN DE LA SEGURIDAD | 41 |
| 12.1 DEFINICIONES | 41 |
| 12.1.1 <i>Evento adverso (AE)</i> | 41 |
| 12.1.2 <i>AE solicitado</i> | 41 |
| 12.1.3 <i>AE no solicitado</i> | 41 |
| 12.1.4 <i>Reacción adversa a la inmunización (ARI)</i> | 42 |
| 12.1.5 <i>AE serio (SAE)</i> | 42 |
| 12.1.6 <i>SUSAR</i> | 42 |
| 12.1.7 <i>Tipos de eventos</i> | 43 |
| 12.1.7.1 <i>AE solicitado</i> | 43 |
| 12.1.7.2 <i>AE no solicitado</i> | 44 |
| 12.1.8 <i>Resultado de los eventos</i> | 45 |
| 12.1.9 <i>Documentación</i> | 45 |
| 12.2 MANEJO DE PARTICIPANTES CON AE | 45 |

| | |
|--|-----------|
| 12.3 REPORTE DE AE | 45 |
| 12.3.1 Investigador que reporta al patrocinador | 45 |
| 12.3.2 Reporte a las autoridades regulatorias | 46 |
| 12.3.2.1 Reporte de SUSAR a la autoridad competente | 46 |
| 12.3.2.2 Reporte de SUSAR al Comité de ética que emite el dictamen único | 46 |
| 12.3.3 Reporte de información de seguimiento | 46 |
| 12.4 EVALUACIÓN DE RELACIÓN CAUSAL | 47 |
| 13 MONITOREO DEL ENSAYO | 47 |
| 13.1 PLAN GENERAL DE MONITOREO | 47 |
| 14 GESTIÓN DE LOS DATOS | 48 |
| 14.1 DOCUMENTOS Y DATOS FUENTE | 48 |
| 14.1.1 Documentos fuente | 48 |
| 14.1.2 Datos fuente | 49 |
| 14.2 GESTIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y RESPONSABILIDADES | 50 |
| 14.3 DISEÑO DE eCRF E INGRESO DE DATOS | 50 |
| 14.3.1 Diseño de eCRF | 50 |
| 14.3.2 Ingreso de datos | 50 |
| 14.4 REVISIÓN Y BLOQUEO DE DATOS | 51 |
| 15 CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS | 51 |
| 15.1 HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS PARA OBJETIVOS EXPLORATORIOS | 51 |
| 15.2 PLAN ESTADÍSTICO | 51 |
| 15.2.1 Determinación del tamaño de la muestra | 51 |
| 15.3 CONJUNTO DE DATOS PARA LOS ANÁLISIS | 51 |
| 15.3.1 Conjunto de datos para la evaluación de seguridad | 52 |
| 15.3.2 Conjunto de datos para la evaluación de inmunogenicidad | 52 |
| 15.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS | 52 |
| 15.4.1 Enfoque general | 52 |
| 15.4.2 Métodos para el análisis de seguridad | 53 |
| 15.4.3 Métodos de análisis de inmunogenicidad | 53 |
| 15.4.4 Análisis exploratorio | 53 |
| 15.4.5 Estadísticas descriptivas basales | 54 |
| 15.4.6 Organización del análisis | 54 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 16 | GARANTÍA DE CALIDAD | 54 |
| 16.1 | CONTROL DE CALIDAD DE LA VACUNA EN INVESTIGACIÓN | 54 |
| 16.2 | AUDITORÍA DEL ENSAYO Y LOS DATOS | 55 |
| 16.2.1 | <i>Archivos originales</i> | 55 |
| 16.2.2 | <i>eCRF</i> | 55 |
| 16.2.3 | <i>Almacenamiento de archivos</i> | 55 |
| 16.2.4 | <i>Control de calidad de la muestra biológica</i> | 56 |
| 16.3 | PROCEDIMIENTO PARA LAS MODIFICACIONES DEL PROTOCOLO | 56 |
| 17 | CONSIDERACIONES ÉTICAS | 56 |
| 17.1 | DECLARACIÓN DE HELSINKI | 56 |
| 17.2 | DIRECTRICES DE LA ICH SOBRE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS (GCP) | 57 |
| 17.3 | REVISIÓN ÉTICA | 57 |
| 17.4 | CONSENTIMIENTO INFORMADO | 57 |
| 17.5 | BENEFICIOS Y RIESGOS PARA EL PARTICIPANTE | 57 |
| 17.6 | CONFIDENCIALIDAD | 58 |
| 17.7 | CONFLICTO DE INTERÉS DEL INVESTIGADOR | 58 |
| 18 | POLÍTICA DE PUBLICACIÓN E INTERCAMBIO DE DATOS | 58 |
| 18.1 | POLÍTICA DE PUBLICACIÓN E INTERCAMBIO DE DATOS | 58 |
| 18.2 | POLÍTICA SOBRE CONFLICTOS DE INTERÉS | 59 |
| 18.3 | OTRAS CONSIDERACIONES | 59 |
| 19 | FINANCIAMIENTO Y SEGUROS | 59 |
| 19.1 | COMPENSACIÓN A LOS PARTICIPANTES EN EL ENSAYO | 59 |
| 19.2 | SEGURO PARA LOS PARTICIPANTES EN EL ENSAYO | 59 |

1 LISTADO DE ABREVIATURAS

| Abreviatura | Nombre completo |
|-------------|--|
| AE | Evento adverso |
| ATP | De acuerdo con el protocolo |
| IMC | Índice de masa corporal |
| CDISC | Consortio de Estándares para el Intercambio de Datos Clínicos (<i>Clinical Data Interchange Standards Consortium</i>) |
| IC | Intervalo de confianza |
| COVID-19 | Enfermedad por coronavirus 2019 |
| CRC | Coordinador de Investigación Clínica |
| CRO | Organización de investigación por contrato |
| PGD | Plan de gestión de datos |
| EC | Comité de Ética |
| eCRF | Formulario electrónico de reporte de casos |
| CED | Captura electrónica de datos |
| ELISA | Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas |
| FAS | Conjunto de análisis completo |
| FDA | Administración de Alimentos y Drogas de los EEUU (<i>US Food and Drug Administration</i>) |
| GCP | Buenas Prácticas Clínicas |
| GMC | Concentración media geométrica |
| GMT | Títulos medios geométricos |
| VIH | Virus de la inmunodeficiencia humana |
| IB | Manual del investigador |
| ICF | Formulario de consentimiento informado |
| ICH | Conferencia Internacional de Harmonización (<i>International Conference on Harmonization</i>) |
| IDMC | Comité Independiente de Monitorización de Datos (<i>Independent Data Monitoring Committee</i>) |
| IM | Inyección intramuscular |
| IRB | Comité de Revisión Institucional (<i>Institutional Review Board</i>) |
| ITT | Intención de tratar |
| MAE | Eventos adversos con atención médica |
| NRA | Autoridad Regulatoria Nacional |

| | |
|------------|---|
| PI | Investigador Principal |
| PPS | Conjunto según protocolo |
| SAE | Evento adverso serio |
| SAP | Plan de Análisis Estadístico |
| SARS-CoV-2 | Coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave |
| SC | Comité de Dirección (<i>Steering Committee</i>) |
| SOP | Procedimiento operativo estándar |
| SS | Conjunto de seguridad |
| SUSAR | Sospecha de reacción adversa seria inesperada |
| PV | Partículas virales |
| OMS | Organización Mundial de la Salud (<i>World Health Organization</i>) |

2 DECLARACIÓN DE CONFORMIDAD

2.1 Hoja de Firma de la aprobación del Patrocinador para el Protocolo del Ensayo Clínico

| | | |
|--------------------------------------|---|--------|
| Versión resumida del título | Estudio de la Vacuna Recombinante contra el Nuevo Coronavirus (Vector de Adenovirus Tipo 5) (Ad5-nCoV) Fase IIB en participantes de 18 años de edad y mayores que previamente recibieron una dosis de Sputnik V. | |
| Título oficial | Un ensayo clínico abierto de Fase IIB para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de la Vacuna Recombinante contra el Nuevo Coronavirus (Vector de Adenovirus Tipo 5) (Ad5-nCoV) en participantes de 18 años de edad y mayores que previamente recibieron una dosis de Sputnik V. | |
| Vacuna | Vacuna Recombinante contra la COVID-19 con vector de adenovirus tipo 5 (Ad5-nCoV) | |
| Número de Protocolo | CS-nCoV-SeqAD26/FH 63 | |
| Fecha del Protocolo | 25 de octubre de 2021 | |
| Versión No. | 2.0 | |
| Patrocinador | Fundación Huésped | |
| Persona Responsable del Patrocinador | <p>Pedro Enrique Cahn</p> <p>Director, Fundación Huésped</p> <p>Carlos Gianantonio 3932 (ex Pje. Ángel Peluffo) C1202ABB, Buenos Aires, Argentina</p> <p>Tel: +5411 49817777</p> <p>Fax: +5411 49824024</p> <p>E-mail: pcahn@huesped.org.ar</p> | |
| Persona Responsable del Patrocinador | Firma: | Fecha: |

2.2 Declaración del PI

Por la presente, acepto:

Asumir todas las responsabilidades como Investigador Principal (PI) de este ensayo clínico. Garantizar que este ensayo clínico se lleve a cabo de acuerdo con el presente protocolo aprobado, o con el protocolo revisado, y los procedimientos operativos estándar (SOP) del ensayo clínico de los patrocinadores.

Garantizar que los investigadores que participan en este ensayo clínico comprendan la información del producto de la vacuna en investigación proporcionada por los Patrocinadores, y entiendan los deberes y responsabilidades relacionados con el ensayo clínico tal como se describe en el presente protocolo de ensayo clínico.

Garantizar que no haya cambios en el protocolo del ensayo clínico sin la revisión y aprobación por escrito de los patrocinadores y el Comité de Revisión Institucional (IRB), a menos que se deba a la eliminación urgente de daños inmediatos a los participantes o debido a requisitos regulatorios (tales como los requisitos administrativos).

Comprendo completamente los métodos correctos de uso de la vacuna en investigación y entiendo completamente la información proporcionada por los patrocinadores, que incluye, pero no se limita a lo siguiente: Manual del investigador actual o documentos equivalentes.

Estoy familiarizado y cumpliré con los requisitos de Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y otros requisitos regulatorios relevantes.

| | | |
|-----------------------------|--|--|
| Versión resumida del título | Estudio de la Vacuna Recombinante contra el Nuevo Coronavirus (Vector de Adenovirus Tipo 5) (Ad5-nCoV) Fase IIB en participantes de 18 años de edad y mayores que previamente recibieron una dosis de Sputnik V. | |
| Número de Protocolo | CS-nCoV-SeqAD26/FH 63 | |
| Fecha del Protocolo | 25 de Octubre de 2021 | |
| Versión No. | 2..0 | |
| Investigador Principal | Dr. Pedro Enrique Cahn, MD, PhD | |
| Firma: | Fecha: | |

3 LISTADO DE LOS PRINCIPALES RESPONSABLES

| Principal responsable/Función | Persona a cargo | Organización |
|--|---------------------------------|---|
| Patrocinador | Dr. Pedro Enrique Cahn, MD, PhD | Fundación Huésped |
| Investigador Principal | Dr. Pedro Enrique Cahn, MD, PhD | Fundación Huésped Carlos Gianantonio 3932, CABA, Argentina C1202ABB Teléfono: +5411 49817777 E-mail: pcahn@huesped.org.ar |
| Asesor Médico Central | Luis Barreto, MD | CanSino Biologics, Inc. 185 South Avenue TEDA West, Tianjin, China 300462 Teléfono:416-294-5840 Email: drluisbarreto@gmail.com |
| Médico Central de Seguridad | María Inés Figueroa | Fundación Huésped Carlos Gianantonio 3932, CABA, Argentina C1202ABB Teléfono: +5411 49817777 Email: maria.figueroa@huesped.org.ar |
| Laboratorio clínico | Ana Gun | Tel: +5411 49814465 Email: ana.gun@cmhuesped.com |
| Organización de investigación por contrato | Fundación Huésped | Tel: +541149817777 Email:Cecilia.bukvic@huesped.org.ar |
| Gerente de Datos | Mariano De Stéfano | Tel: +541149817777 Email:mariano.destefano@huesped.org.ar |
| Estadístico | Santiago Pérez-Lloret | Tel: +5491141834429 Email: santiagopl@conicet.gov.ar |

4 RESUMEN DEL PROTOCOLO

4.1 Sinopsis

| | |
|------------------------------------|---|
| Título completo | Un ensayo clínico abierto de Fase IIB para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de la Vacuna Recombinante contra el Nuevo Coronavirus (Vector de Adenovirus Tipo 5) (Ad5-nCoV) en participantes de 18 años de edad y mayores que previamente recibieron una dosis de Sputnik V. |
| Versión resumida del título | Estudio de la Vacuna Recombinante contra el Nuevo Coronavirus (Vector de Adenovirus Tipo 5) (Ad5-nCoV) Fase IIB en participantes de 18 años de edad y mayores que previamente recibieron una dosis de Sputnik V. |
| ID DEL ENSAYO | CS-nCoV-SeqAD26/FH 63 |
| Fase del Estudio | IIB |
| Centro del Estudio | Fundación Huésped y centros adicionales |
| UBICACIÓN | Argentina |
| Objetivos | <p>Objetivo primario:</p> <p>Evaluar los títulos de anticuerpo neutralizante en sujetos que recibieron una dosis de Sputnik V y una segunda dosis de Ad5-nCoV (con un intervalo de 21-180 días).</p> <p>Objetivos secundarios:</p> <p>Evaluar los perfiles de seguridad en adultos de 18 años y mayores que recibieron Ad5-nCoV al menos 21 días después de la vacunación con una dosis de Sputnik V.</p> <p>Objetivos exploratorios</p> <p>Evaluar si los títulos de anticuerpo neutralizante en participantes que recibieron una 1ª dosis de Sputnik V más una 2ª dosis de Ad5-nCoV no son inferiores a los de los participantes vacunados con dos dosis de Sputnik V.</p> |
| Diseño del Estudio | Este es un ensayo clínico abierto y multicéntrico. |
| Criterios de inclusión | <ol style="list-style-type: none"> 1. Participantes de 18 años y mayores en el momento de la aleatorización. 2. Proporcionar consentimiento informado por escrito 3. Temperatura axilar $\leq 37^{\circ}\text{C}$. 4. No haber recibido nunca una vacuna contra la COVID-19 en investigación o autorizada que no sea la 1ª dosis de Sputnik V con un intervalo de 21-180 días antes del estudio. |

| | |
|--|---|
| | <p>5. Los sujetos son elegibles para la inmunización con este producto según la evaluación de los investigadores tras el examen de historia clínica, el examen físico y el juicio clínico de salud.</p> |
| <p>Criterios de exclusión</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Tener antecedentes de convulsiones, epilepsia, encefalopatía, o psicosis. 2. Antecedente de anafilaxia a cualquier componente de la vacuna. 3. Resultado positivo de la prueba de embarazo en orina, mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o que pretendan embarazarse en los próximos 6 meses. 4. Angioedema/neuroedema congénito o adquirido. 5. Antecedentes clínicos de síndrome de Guillain-Barré. 6. Asplenia o ausencia funcional del bazo. 7. Trastorno hemorrágico (por ejemplo, proteína S o deficiencia de factor, coagulopatía o trastorno plaquetario), o antecedentes de hemorragias o hematomas importantes después de inyecciones intramusculares o venopunción. 8. Cualquier estado de inmunosupresión o inmunodeficiencia confirmada o sospechada con excepción de la infección por hiv; haber recibido terapia inmunosupresora, terapia citotóxica o corticosteroides crónicos (excluyendo la terapia con corticosteroides en aerosol para la rinitis alérgica y la terapia con corticosteroides de superficie para la dermatitis aguda no complicada) durante los últimos 6 meses. 9. Antecedentes de infección sistemática crónica. 10. Administración de inmunoglobulinas y/o cualquier producto sanguíneo dentro de los tres meses anteriores a la administración planificada de la vacuna candidata. 11. Recibir tratamiento antituberculoso o contra el cáncer. 12. Historial de COVID-19 confirmado por laboratorio en los últimos 30 días tener un resultado positivo en el examen del antígeno del SARS-CoV-2 antes de la vacunación. 13. Aplicación planificada de cualquier vacuna (autorizada o en investigación), que no sea la de intervención del estudio, dentro de los 14 días anteriores y posteriores a la vacunación del estudio. 14. Uso continuo de anticoagulantes, como cumarinas y anticoagulantes relacionados (es decir, warfarina) o nuevos anticoagulantes orales (es decir, apixabán, rivaroxabán, dabigatrán y edoxabán). 15. Cualquier otra enfermedad, trastorno o hallazgo importante que pueda aumentar significativamente el riesgo para el voluntario por su participación en el estudio, y afectar la capacidad del voluntario para participar en el estudio o afectar la interpretación de los datos del estudio. |
| <p>Puntos finales primarios</p> | <p style="text-align: center;">Inmunogenicidad:</p> <p>Títulos medios geométricos (GMT) del anticuerpo neutralizante del SARS-CoV-2 en el día 21 después de la vacunación de Ad5-nCoV.</p> |

| | |
|-------------------------------------|---|
| Puntos finales secundarios | <p>Inmunogenicidad:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. GMT del anticuerpo neutralizante del SARS-CoV-2 en el mes 3 y el mes 6 después de la vacunación de Ad5-nCoV o la 2ª dosis de Sputnik V. 2. GMT del anticuerpo del dominio de unión al receptor de la proteína S (S-RBD) en el día 21, el mes 3 y el mes 6 después de la vacunación de Ad5-nCoV o la 2ª dosis de Sputnik V. <p>Seguridad:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Incidencia de las reacciones adversas (AR) solicitadas dentro de los 7 días posteriores a la vacunación de Ad5-nCoV. 2. Evaluar la incidencia de los eventos adversos (AE) no solicitados dentro de los 21 días posteriores a la vacunación de Ad5-nCoV. 3. La incidencia de los eventos adversos serios (SAE) dentro de los 6 meses posteriores a la vacunación de Ad5-nCoV. |
| Puntos finales exploratorios | <ol style="list-style-type: none"> 1. Los títulos medios geométricos (GMT) del anticuerpo neutralizante del SARS-CoV-2 en el día 21 después de la vacunación de Ad5-nCoV y en la 2ª dosis de Sputnik V. 2. La respuesta de las células T específicas del SARS-CoV-2 se estudia mediante citometría de flujo, evaluando la expresión de marcadores de activación en las células T CD4+ y CD8+. Se estudiará la expresión de CD40L (CD154) y la producción de interferón γ (IFN-γ), interleucina-2 (IL-2) y factor de necrosis tumoral (TNF-α). |
| Tamaño de la muestra | 450 |
| Población meta | Adultos sanos de 18 años de edad y mayores que recibieron una dosis de Sputnik V. |
| Vacunas | <p>La vacuna Ad5-nCoV es una vacuna basada en un vector viral de dosis única para prevenir la enfermedad COVID-19, que fue desarrollada en conjunto por el <i>Beijing Institute of Biotechnology</i> y <i>CanSino Biologics Inc.</i> Cada dosis contiene 0,5 ml (5×10^{10} PV) de adenovirus recombinante humano de tipo 5 con replicación defectuosa que expresa la proteína S del SARS-CoV-2. Un mínimo de 0.4 mL es aceptable como dosis vaccinal</p> <p>Sputnik V comprende dos componentes de vectores diferentes, rAd26-S y rAd5-S, con un régimen de vacunación de dos dosis con 21 días de diferencia. La dosis completa de cada inyección contiene 1×10^{11} PV en 0,5 ml de líquido. La vacuna fue desarrollada por el <i>Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology</i> en Rusia.</p> |
| Vías de administración | Inyección intramuscular (IM) |

| <p>Diseño del Estudio</p> | <p>Se trata de un estudio abierto y no aleatorizado para demostrar el perfil de inmunogenicidad y seguridad en adultos que recibieron la vacuna Ad5-nCoV al menos 21 días, pero no más de 180 días después de la primera dosis de Sputnik V.</p> <p>La hipótesis de no inferioridad se utiliza para la evaluación del objetivo exploratorio. Para la evaluación de esta hipótesis se utiliza la relación de los títulos medios geométricos (GMT) del anticuerpo neutralizante del SARS-CoV-2 en los participantes al día 21 después de la vacunación de Ad5-nCoV (que recibieron previamente una 1ª dosis de Sputnik V) (Grupo A) y con dos dosis de Sputnik V (Grupo B). Para el cálculo del tamaño de la muestra, el valor crítico α se fijó en 2,5% (comparación unilateral) y la potencia en el 90%. Si la relación valor de prueba/referencia de los anticuerpos neutralizantes = 1 con un margen de no inferioridad de 0,5 (fijando la desviación estándar en 0,63), se presume que hay que enrolar a unos 100 sujetos para cada grupo. Además, se seleccionarán 45 participantes del Grupo A con el fin de entrar en el subgrupo de inmunogenicidad para el análisis de la respuesta inmunitaria celular. De acuerdo con lo anterior, considerando los sujetos extra para compensar alrededor del 10% de abandonos, el tamaño de la muestra del Grupo A está diseñado para ser de 450, y para el Grupo B de 200. Los participantes enrolados en el Grupo A (1ª dosis de Sputnik V más 1 dosis de Ad5-nCoV) deben haber recibido sólo la 1ª dosis de Sputnik V y el intervalo entre la inyección anterior (1ª dosis de Sputnik V) y el día de la vacunación con Ad5-nCoV debe ser de entre 21 y 180 días. El comparador (Grupo B) serán las muestras almacenadas en el laboratorio de inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, correspondientes a individuos vacunados con 2 dosis de Sputnik V.</p> <p>Tabla 1. Información de grupos del estudio</p> <table border="1" data-bbox="435 1218 1406 1722"> <thead> <tr> <th>Grupo</th> <th>Cohorte</th> <th>Inmunización primaria</th> <th>Régimen</th> <th>Tamaño de la muestra</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grupo A</td> <td>Una dosis de Sputnik V + una dosis de Ad5-nCoV</td> <td>1ª dosis de Sputnik V</td> <td>≥ 21 y ≤ 180 días al día del enrolamiento</td> <td>450</td> </tr> <tr> <td>Grupo B:</td> <td>Dos dosis de Sputnik V</td> <td>2 dosis de Sputnik V</td> <td>Muestras almacenadas como se describió anteriormente</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td colspan="4">450</td> </tr> </tbody> </table> | Grupo | Cohorte | Inmunización primaria | Régimen | Tamaño de la muestra | Grupo A | Una dosis de Sputnik V + una dosis de Ad5-nCoV | 1ª dosis de Sputnik V | ≥ 21 y ≤ 180 días al día del enrolamiento | 450 | Grupo B: | Dos dosis de Sputnik V | 2 dosis de Sputnik V | Muestras almacenadas como se describió anteriormente | 200 | Total | 450 | | | |
|---|---|-----------------------|--|-----------------------|---------|----------------------|-----------------------------|--|-----------------------|---|-------|-------------------|------------------------|----------------------|--|---------------|-------|-----|--|--|--|
| Grupo | Cohorte | Inmunización primaria | Régimen | Tamaño de la muestra | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grupo A | Una dosis de Sputnik V + una dosis de Ad5-nCoV | 1ª dosis de Sputnik V | ≥ 21 y ≤ 180 días al día del enrolamiento | 450 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grupo B: | Dos dosis de Sputnik V | 2 dosis de Sputnik V | Muestras almacenadas como se describió anteriormente | 200 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total | 450 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Visitas al centro programadas</p> | <p>Hay un máximo de 4 visitas al centro previstas en total.</p> <table border="1" data-bbox="435 1861 1390 2042"> <thead> <tr> <th>Intervención</th> <th>V1</th> <th>V2</th> <th>V3</th> <th>V4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Momento para el seguimiento</td> <td>Día 0</td> <td>Día 21</td> <td>Mes 3</td> <td>Mes 6</td> </tr> <tr> <td>Ventana de visita</td> <td></td> <td>+3 días</td> <td>± 10 días</td> <td>± 15 días</td> </tr> </tbody> </table> | Intervención | V1 | V2 | V3 | V4 | Momento para el seguimiento | Día 0 | Día 21 | Mes 3 | Mes 6 | Ventana de visita | | +3 días | ± 10 días | ± 15 días | | | | | |
| Intervención | V1 | V2 | V3 | V4 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Momento para el seguimiento | Día 0 | Día 21 | Mes 3 | Mes 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ventana de visita | | +3 días | ± 10 días | ± 15 días | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Consentimiento informado | • | | | |
| Recopilación de datos demográficos ^g e información de contacto de los participantes | • | • | • | • |
| Examen físico (altura, peso, signos vitales temperatura corporal pulso en reposo y presión arterial) | • | | | |
| Prueba de embarazo en orina ^a | • | | | |
| Verificación de la historia clínica y de los criterios de inclusión y exclusión | • | | | |
| Ensayo de antígeno del SARS-CoV-2 ^b | • | | | |
| Enrolamiento ^c | • | | | |
| Extracción de sangre ^f | • | • | • | • |
| Vacunación | • | | | |
| Recolección de la tarjeta de diario/ | | • | | |
| Revisión de SAE ^{d y e} | • | • | • | • |
| Revisión de AEs ^d | • | • | | |
| Revisión de Medicación Concomitante | • | • | • | • |

a) Sólo se realiza en mujeres en edad fértil.

b) Hisopado nasal. Sólo los participantes con resultado negativo de antígeno del SARS-CoV-2, pueden enrolarse en el estudio, y pacientes con historial de COVID-19 confirmado por laboratorio siempre que su diagnóstico de CoVID tenga más de 30 días de antigüedad al momento del enrolamiento.

c) En caso de que el estado de salud del participante en el día del enrolamiento sea temporalmente inadecuado para la vacunación, se le permitirá vacunarse en el plazo de una semana.

d) Todos los eventos adversos, estén o no relacionados con la vacuna, deben registrarse dentro de los 21 días posteriores a la vacunación.

e) Los investigadores deben llenar el "formulario de reporte de SAE" en las 24 horas siguientes a la adquisición del SAE experimentado por los participantes.

f) Se necesitan 20 ml adicionales de sangre venosa para recoger de 45 participantes en el Subgrupo A.

g) Datos demográficos solo en visita 1

| | |
|---------------------------------|---|
| | |
| Análisis estadístico | <p>El análisis de seguridad en este ensayo es principalmente un análisis descriptivo de la incidencia de reacciones adversas/eventos adversos. Se utilizará una prueba χ^2 para las comparaciones entre grupos (se empleará la prueba de Fisher si no se cumplen los supuestos).</p> <p>Los títulos de anticuerpos neutralizantes tras cada vacuna se analizarán calculando sus medias geométricas e intervalos de confianza del 95%. Para propósitos exploratorios, se empleará una prueba t modificada de una cola para evaluar la no inferioridad de las vacunas de prueba y de referencia.</p> |
| Período de participación | Aproximadamente 6 meses |

5 INTRODUCCIÓN

5.1 Antecedentes de la enfermedad

Los coronavirus (CoV) son una gran familia de virus que pueden causar infecciones respiratorias de leves a graves en los seres humanos. Algunos ejemplos son el coronavirus asociado al síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), que causaron enfermedades respiratorias mortales en 2002 y 2012, respectivamente. A finales de 2019, un nuevo coronavirus designado como coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) surgió en Wuhan, China, y causó la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19)¹.

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario no segmentado positivo, que pertenece a la familia Coronaviridae de Nidovirales. Otros análisis filogenéticos mostraron que el SARS-CoV-2 presenta una relación más estrecha con el virus del SARS que con el MERS². Al igual que otros coronavirus, el SARS-CoV-2 puede utilizar proteínas spike para unirse a las células epiteliales pulmonares humanas, interactuando con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor de entrada a las células. De este modo, la interacción permite que las membranas virales y celulares se fusionen, creen respuestas inmunitarias y causen que la persona se infecte^{3,4}.

Al igual que los pacientes con SARS y MERS, los casos de COVID-19 suelen presentarse con fiebre, tos, fatiga y molestias en el pecho. Hasta el 27 de julio de 2021, se han confirmado más de 194 millones de casos de COVID-19, incluyendo más de 4 millones de muertes. La pandemia de COVID-19 ha traído una gran presión económica, carga en el sistema sanitario y graves daños a la vida y la salud de las personas. Al día de hoy, no existen medicamentos o terapias específicos aprobados para COVID-19 que se conozca que

modifiquen el curso de la enfermedad. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de contar con vacunas eficaces contra el SARS-CoV-2.

5.2 Antecedentes de la vacuna

Según la información del sitio web de la OMS, hay unas 108 vacunas candidatas contra el SARS-CoV-2 en desarrollo clínico (incluida la fase 4) y 184 vacunas candidatas en desarrollo preclínico hasta la fecha. Estas vacunas candidatas se clasifican generalmente en cinco categorías: vacunas de ARNm, vacunas basadas en vectores virales replicantes o no replicantes, vacunas de ADN, vacunas basadas en células dendríticas autólogas y vacunas de virus inactivados.

La primera vacuna candidata del mundo contra la infección por el SARS-CoV-2 fue la vacuna COVID-19 basada en el adenovirus humano de tipo 5 con replicación defectuosa (Ad5-nCoV), desarrollada conjuntamente por el *Beijing Institute of Biotechnology* y *CanSino Biologics*, que se puso a la cabeza del ensayo clínico de fase I en marzo de 2020. Se demostró que Ad5-nCoV presentaba perfiles de seguridad favorables y era capaz de provocar respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares. Además, una sola dosis de Ad5-nCoV es capaz de proporcionar una protección deseable contra la enfermedad COVID-19 causada por el SARS-CoV-2. Muchos países, entre ellos China, México, Pakistán y Hungría, han concedido la autorización de uso de emergencia a esta vacuna.

La vacuna Sputnik V (Gam-COVID-Vac) fue desarrollada por el *Russian Gamaleya National Centre of Epidemiology and Microbiology*. La vacuna se basa en dos adenovirus humanos recombinantes con replicación defectuosa: Ad26 (serotipo 26) y Ad5 (serotipo 5). Los dos adenovirus se administran por separado, utilizándose Ad26-S en la primera dosis y Ad5-S en la segunda para reforzar el efecto preventivo. La vacuna produce títulos de anticuerpos neutralizantes protectores contra el SARS-CoV-2 y crea una inmunidad fuerte y duradera contra la COVID-19 según el ensayo clínico y los datos del mundo real⁵.

5.3 Antecedentes de ensayos clínicos

Los ensayos de fase I y II de Ad5-nCoV se llevaron a cabo en adultos sanos de 18 años y mayores^{6,7}. Ambos ensayos mostraron que la vacunación con Ad5-nCoV estimuló respuestas inmunitarias robustas en anticuerpos anti-S-RBD, anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2, así como respuestas rápidas de células T en todos los niveles de dosis. Para destacar especialmente, la dosis de 5×10^{10} PV demostró perfiles de seguridad tras la vacunación aún mejores que los de la dosis de 1×10^{11} PV, pero produjo una respuesta inmunitaria similar. Aunque el Ad5-nCoV puede causar algunos efectos secundarios como fiebre, fatiga, dolor muscular o articular, la mayoría de estas reacciones adversas son leves y transitorias.

El ensayo clínico pivotal de fase III para evaluar la eficacia de la vacuna Ad5-nCoV es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo, realizado en cinco países: Pakistán, México, Rusia, Chile y Argentina. Al momento del análisis intermedio (fecha de corte 10 de enero de 2021), un total de 34.385 sujetos fueron aleatorizados y enrolados, el 9,90% de los cuales tienen 60 años o más. La eficacia de la vacuna contra toda enfermedad sintomática de COVID-19 y enfermedad grave de COVID-19 más de 21 días después de una dosis fue del 65,28% y del 90,07%, respectivamente. La eficacia durante los 14 días posteriores a la vacunación para prevenir la enfermedad sintomática y la enfermedad grave es del 68,83% y del 95,47%, respectivamente.

5.4 Fundamentos del Estudio:

En los últimos años, el enfoque de utilizar diferentes vacunas para prevenir varios patógenos, como los virus de la gripe y del ébola, ha cobrado un gran impulso contra la infección^{8,9}. Del mismo modo, algunos ensayos clínicos publicados han confirmado que los participantes que recibieron vacunas contra la COVID-19 utilizando diferentes técnicas para las dosis de inmunización y refuerzo mostraron respuestas inmunes más fuertes en comparación con los que recibieron las mismas vacunas. En uno de nuestros estudios en curso, la administración secuencial de Ad5-nCoV tras la vacuna inactivada, también se demostró que esta estrategia de inmunización y refuerzo era capaz de provocar títulos de anticuerpos aún más altos contra el SARS-CoV-2. Por lo tanto, los regímenes de vacunación heteróloga de inmunización y refuerzo contra la COVID-19 pueden ser un enfoque prometedor para potenciar las respuestas inmunes e inducir una inmunidad duradera.

La Sputnik V consiste de dos adenovirus humanos recombinantes diferentes con replicación defectuosa: Ad26 (serotipo 26) y Ad5 (serotipo 5) para las dos inyecciones¹⁰. Este enfoque se basa en una plataforma probada y bien estudiada en Rusia, que se aplicó con éxito en una vacuna contra la enfermedad del virus del Ébola autorizada en 2015. Dado que el *Beijing Institute of Biotechnology* y *CanSino Biologics Inc.* desarrollaron conjuntamente el Ad5-nCoV utilizando una ruta técnica similar a la de la vacuna Sputnik V Ad5-S, es razonable que pueda actuar como candidata para reforzar la Sputnik V Ad26-S. Para estudiar los efectos de refuerzo de Ad5-nCoV sobre la base de Ad26-S, el objetivo de este estudio es comparar la inmunogenicidad y la seguridad en sujetos que recibieron dos dosis de la vacuna Sputnik V contra la COVID-19 frente a los que recibieron una dosis de Sputnik V y una segunda dosis de Ad5-nCoV.

5.5 Riesgos y beneficios

5.5.1 Riesgos potenciales conocidos

Se ha demostrado la seguridad de la vacuna Ad5-nCoV en los ensayos clínicos realizados en China y en el extranjero. Es muy frecuente que las personas experimenten dolor, fiebre, cefalea, fatiga, mialgia, somnolencia, náuseas y diarrea después de recibir Ad5-nCoV. También se suelen reportar hinchazón, picazón, enrojecimiento, endurecimiento, dolor articular, tos, dolor orofaríngeo, vómitos, pérdida de apetito, mareos, enfermedad de las mucosas y prurito. Sangrado, erupción cutánea, celulitis, hipoestesia, disfunción gastrointestinal, hinchazón de las articulaciones, síncope, dificultad respiratoria, broncoespasmo agudo, picazón (fuera del lugar de la vacunación), reacción alérgica aguda, anomalías de la piel y de las mucosas son reacciones adversas poco frecuentes.

5.5.2 Beneficio previsto para los participantes

Los participantes recibirán un examen de salud general como parte de su participación en el estudio, y estos resultados pueden compartirse con su prestador de atención médica. Es posible que la vacunación con una dosis de Sputnik V más una dosis de Ad5-nCoV contribuya a mejorar la inmunidad en la prevención de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, la eficacia protectora de dicho régimen tiene carácter individual. Este estudio también es beneficioso para toda la humanidad en la lucha contra el SARS-CoV-2.

5.5.3 Riesgos para el personal del estudio y el medio ambiente

El principal riesgo para el personal del estudio es la posible exposición a patógenos infecciosos en el entorno clínico por parte de los participantes en el estudio a través de diversos mecanismos de contacto (por ejemplo, la exposición a patógenos transmitidos por la sangre mediante pinchazos con agujas y la exposición a patógenos respiratorios). También existe el riesgo teórico de transmisión del vector a través de la exposición a sangre o fluidos corporales. El cumplimiento de las buenas prácticas de higiene y de los procedimientos operativos estándar (SOP) para trabajar con agentes infecciosos y las precauciones universales reducirá el riesgo de exposición.

No se conocen más riesgos para el medio ambiente que los asociados a la generación de residuos de riesgo biológico derivados de la vacunación de seres humanos. Todos los residuos de riesgo biológico se eliminarán según lo estipulado por las normativas locales, estatales y federales y de acuerdo con los SOP del centro de estudio.

5.5.4 Evaluación de los posibles riesgos y beneficios

Recibir Ad5-nCoV implica un comportamiento de bajo riesgo pero de alto beneficio. Se prestará mucha atención a la salud de los participantes, especialmente durante los primeros siete días luego de la vacunación.

6 OBJETIVOS Y PUNTOS FINALES

6.1 Objetivo primario

Evaluar los títulos del anticuerpo neutralizante en sujetos que recibieron una dosis de Sputnik V y una segunda dosis de Ad5-nCoV (con un intervalo de 21-180 días).

6.2 Objetivo secundario

Evaluar los perfiles de seguridad en adultos de 18 años y mayores que recibieron Ad5-nCoV al menos 21 días después de la vacunación con una dosis de Sputnik V.

6.3 Objetivo exploratorio

Evaluar si los títulos del anticuerpo neutralizante en participantes que recibieron una 1ª dosis de Sputnik V más una 2ª dosis de Ad5-nCoV no son inferiores a los de los participantes vacunados con dos dosis de Sputnik V.

6.4 Puntos finales

6.4.1 Puntos finales primarios

6.4.1.1 Inmunogenicidad:

GMT del anticuerpo neutralizante del SARS-CoV-2 en el día 21 después de la vacunación de Ad5-nCoV o la 2ª dosis de Sputnik V.

6.4.2 Puntos finales secundarios

6.4.2.1 Inmunogenicidad

- 1) GMT del anticuerpo neutralizante del SARS-CoV-2 en el mes 3 y el mes 6 después de la vacunación de Ad5-nCoV o la 2ª dosis de Sputnik V.
- 2) GMT del anticuerpo S-RBD en el día 21, el mes 3 y el mes 6 después de la vacunación de Ad5-nCoV o de la 2ª dosis de Sputnik V.

6.4.2.2 Seguridad

- 1) Incidencia de las reacciones adversas (AR) solicitadas dentro de los 7 días posteriores a la vacunación de Ad5-nCoV.
- 2) Evaluar la incidencia de los eventos adversos (AE) no solicitados dentro de los 21 días posteriores a la vacunación de Ad5-nCoV.
- 3) Incidencia de los eventos adversos serios (SAE) dentro de los 6 meses posteriores a la vacunación de Ad5-nCoV.

6.4.3 Puntos finales exploratorios

GMT del anticuerpo neutralizante del SARS-CoV-2 en el día 21 después de la vacunación de Ad5-nCoV y la 2ª dosis de Sputnik V.

La respuesta específica de las células T del SARS-CoV-2 se estudia mediante citometría de flujo, evaluando la expresión de marcadores de activación en las células T CD4+ y CD8+. Se estudiará la expresión de CD40L (CD154) y la producción de interferón γ (IFN- γ), interleucina-2 (IL-2) y factor de necrosis tumoral (TNF- α).

7 DISEÑO DEL ENSAYO

7.1 Diseño general

Se trata de un estudio abierto para demostrar el perfil de inmunogenicidad y seguridad en adultos de 18 años y mayores que recibieron la vacuna Ad5-nCoV no más de 180 días después de la primera dosis de Sputnik V.

La hipótesis de no inferioridad se utiliza para la evaluación del objetivo exploratorio. Para evaluar esta hipótesis se utiliza la relación de los GMT del anticuerpo neutralizante del SARS-CoV-2 en los participantes al día 21 después de la vacunación de Ad5-nCoV (que recibieron previamente la 1ª dosis de Sputnik V) y con dos dosis de Sputnik V. Para el cálculo del tamaño de la muestra, el valor crítico α se fijó en el 2,5% (comparación unilateral). Considerando una potencia del 90% y un 10% de sujetos adicionales para compensar los abandonos, el tamaño de la muestra del Grupo A (1ª dosis de Sputnik V más 2ª dosis de Ad5-nCoV) y del Grupo B (2 dosis de Sputnik V) se diseñó en 450 y 200, respectivamente.

El estudio consta de dos grupos. Los participantes enrolados en el Grupo A (1ª dosis de Sputnik V más 2ª dosis de Ad5-nCoV) deben haber recibido sólo la 1ª dosis de Sputnik V y el intervalo entre la inyección anterior (1ª dosis de Sputnik V) y el día de la vacunación con Ad5-nCoV debe ser de al menos 21 días pero no más de 180 días. Los datos de los comparadores se obtendrán de las muestras almacenadas en el Laboratorio

de Inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, correspondientes a los sujetos que hayan finalizado la vacunación completa de Sputnik V. La Tabla 1 muestra la información del grupo de este estudio.

Tabla 1: Grupos del estudio

| Grupo | Cohorte | Inmunización primaria | Régimen | Tamaño de la muestra |
|---------|--|-----------------------|--|----------------------|
| Grupo A | Una dosis de Sputnik V + una dosis de Ad5-nCoV | 1ª dosis de Sputnik V | ≥ 21 y ≤ 180 días al día del enrolamiento | 450 |
| Grupo B | Dos dosis de Sputnik V | 2 dosis de Sputnik V | Muestras almacenadas como se describió anteriormente | 200 |
| Total | 450 | | | |

7.2 Fundamentos científicos del diseño del estudio

La Sputnik V consiste de dos adenovirus humanos recombinantes diferentes con replicación defectuosa: Ad26 (serotipo 26) y Ad5 (serotipo 5) para las dos inyecciones¹⁰. Este enfoque se basa en una plataforma probada y bien estudiada en Rusia, que se aplicó con éxito en una vacuna contra la enfermedad del virus del Ébola autorizada en 2015. Dado que el *Beijing Institute of Biotechnology* y *CanSino Biologics Inc.* desarrollaron conjuntamente el Ad5-nCoV utilizando una ruta técnica similar a la de la vacuna Sputnik V Ad5-S, es razonable que pueda actuar como candidata para reforzar el Sputnik V Ad26-S. Para estudiar los efectos de refuerzo de Ad5-nCoV sobre la base de Ad26-S, el objetivo de este estudio es comparar la inmunogenicidad y la seguridad en sujetos que recibieron dos dosis de la vacuna Sputnik V contra la COVID-19 frente a los que recibieron una dosis de Sputnik V y una segunda dosis de Ad5-nCoV.

7.3 Normas de suspensión del estudio y monitoreo de seguridad

7.3.1 Criterios para la suspensión del estudio

Si se activa un criterio de suspensión, el estudio se suspenderá y no se administrarán más inyecciones hasta que se haya realizado una revisión de seguridad. Si se activa un criterio de suspensión, el PI local informará al IRB, los patrocinadores y la ANMAT dentro de las 24 horas.

Los criterios para la suspensión incluyen:

- Más del 15 % de los participantes que experimenten un AE de Grado 3 que comience dentro de los tres días posteriores a la inyección del estudio (día de la inyección y 2 días posteriores) y persista en un Grado ≥ 3 durante > tres días consecutivos, dependiendo de la severidad y la cinética de los síntomas.

- Una sospecha de reacción adversa seria inesperada (SUSAR) que ponga en peligro la vida o provoque la muerte.

7.3.2 Terminación prematura

El estudio puede llegar a la terminación prematura en caso que sea:

- Requerido por el patrocinador, o
- Requerido por la autoridad regulatoria, o
- Requerido por el Comité de Revisión Institucional (IRB)

7.4 Definición sobre el final del estudio

Se considera que un participante ha completado el estudio si ha finalizado todas las fases del mismo, incluida la última visita o el último procedimiento programado. El final del estudio se define como la finalización de la última visita o procedimiento para todos los participantes.

7.5 Esquema

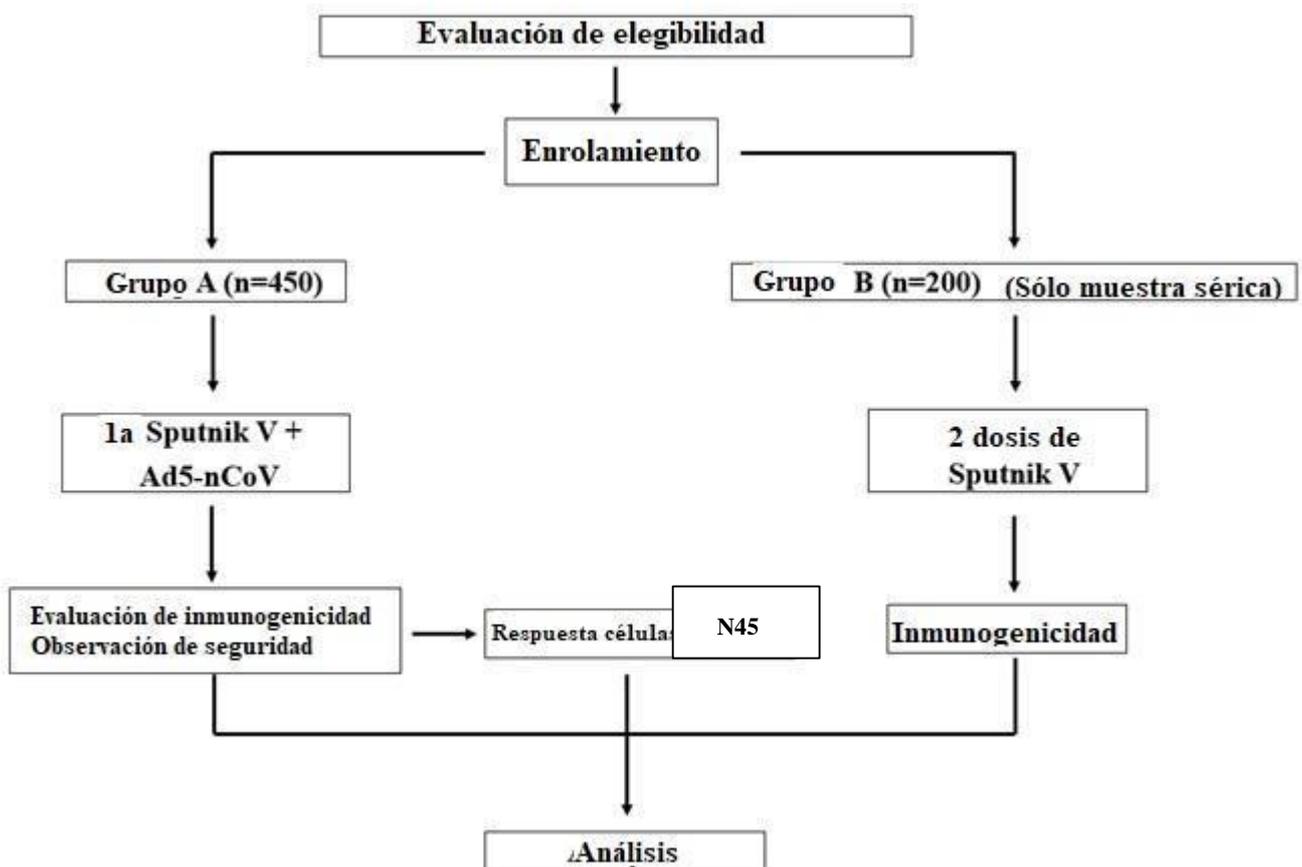


Fig. 1. Flujograma del estudio

8 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

8.1 Descripción de la población del estudio

Los adultos sanos de 18 años y mayores en Argentina se reportarán mediante un procedimiento aprobado por el comité de revisión ética, antes de solicitar el consentimiento para ser voluntario. Tras pasar el examen físico y la selección de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión y exclusión, serán elegibles para participar en este estudio. Todo empleado que lleve a cabo la investigación, los investigadores pertinentes y los miembros de la organización de investigación por contrato (CRO) no podrían ser participantes. Se utilizarán los siguientes criterios de inclusión y exclusión para seleccionar a los participantes elegibles en este estudio.

El grupo B es un grupo de comparación, en el que las muestras almacenadas correspondientes a individuos que ya han recibido 2 dosis de Sputnik V se utilizarán para la evaluación de la inmunogenicidad.

8.2 Criterios de inclusión y exclusión

8.2.1 Criterios de inclusión

1. Participantes de 18 años y mayores en el momento de la aleatorización.
2. Proporcionar consentimiento informado por escrito
3. Temperatura axilar $\leq 37^{\circ}\text{C}$.
4. No haber recibido nunca una vacuna contra la COVID-19 en investigación o autorizada que no sea la 1ª dosis de Sputnik V con un intervalo de 21-180 días antes del estudio.
5. Los sujetos son elegibles para la inmunización con este producto según la evaluación de los investigadores tras el examen de historia clínica, el examen físico y el juicio clínico de salud.

8.2.2 Criterios de exclusión

1. Tener antecedentes de convulsiones, epilepsia, encefalopatía, o psicosis.
2. Antecedente de anafilaxia a cualquier componente de la vacuna.
3. Resultado positivo de la prueba de embarazo en orina, mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o que pretendan embarazarse en los próximos 6 meses.
4. Angioedema/neuroedema congénito o adquirido.
5. Antecedentes clínicos de síndrome de Guillain-Barré.
6. Asplenia o ausencia funcional del bazo.
7. Trastorno hemorrágico (por ejemplo, proteína S o deficiencia de factor, coagulopatía o trastorno plaquetario), o antecedentes de hemorragias o hematomas importantes después de inyecciones intramusculares o venopunción.
8. Cualquier estado de inmunosupresión o inmunodeficiencia confirmada o sospechada con excepción de la infección por hiv; haber recibido terapia inmunosupresora, terapia citotóxica o corticosteroides crónicos (excluyendo la terapia con corticosteroides en aerosol para la rinitis alérgica y la terapia con corticosteroides de superficie para la dermatitis aguda no complicada) durante los últimos 6 meses.
9. Antecedentes de infección sistemática crónica.

10. Administración de inmunoglobulinas y/o cualquier producto sanguíneo dentro de los tres meses anteriores a la administración planificada de la vacuna candidata.
11. Recibir tratamiento antituberculoso o contra el cáncer.
12. Historial de COVID-19 confirmado por laboratorio en los últimos 30 días tener un resultado positivo en el examen del antígeno del SARS-CoV-2 antes de la vacunación.
13. Aplicación planificada de cualquier vacuna (autorizada o en investigación), que no sea la de intervención del estudio, dentro de los 14 días anteriores y posteriores a la vacunación del estudio.
14. Uso continuo de anticoagulantes, como cumarinas y anticoagulantes relacionados (es decir, warfarina) o nuevos anticoagulantes orales (es decir, apixabán, rivaroxabán, dabigatrán y edoxabán).
15. Cualquier otra enfermedad, trastorno o hallazgo importante que pueda aumentar significativamente el riesgo para el voluntario por su participación en el estudio, y afectar la capacidad del voluntario para participar en el estudio o afectar la interpretación de los datos del estudio.

8.3 Fallas de selección

Las fallas en la selección se definen como las situaciones en las que los participantes consienten su participación en el ensayo clínico, pero no se incorporan posteriormente al estudio. Se necesita un conjunto mínimo de datos sobre fallas de selección para garantizar un reporte transparente de los participantes con fallas de selección, a fin de cumplir con los requisitos de publicación de las Normas Consolidadas para el Reporte de Ensayos (CONSORT), y para responder a las consultas de las autoridades regulatorias. Se proporciona una información mínima que incluye demografía, detalles de la falla de selección, criterios de elegibilidad y cualquier SAE.

Los individuos que no cumplan con los criterios de participación en este ensayo (falla de selección) a causa de un factor modificable específico podrán ser sometidos a una nueva selección. A los participantes que vuelvan a ser seleccionados se les debe asignar el mismo número de participante que en la selección inicial.

8.4 Procedimientos de pérdida para el seguimiento/Estrategias de retención

Para mantener el contacto con los participantes del estudio, se pueden utilizar cuadernos de registro, recordatorios automáticos por correo electrónico o programas informáticos capaces de realizar una actualización y un monitoreo continuos. Si un participante en el ensayo no se presenta a un examen de seguimiento, se deben realizar todos los esfuerzos (es decir, al menos 3 llamadas telefónicas documentadas y/o correos certificados) para localizarlo o volverlo a convocar o, al menos, para determinar su estado de salud. Estos esfuerzos deben documentarse en el eCRF del participante del ensayo. Cualquier participante del ensayo que no esté disponible para el seguimiento final debe ser clasificado como "perdido para el seguimiento" y la clasificación debe anotarse en el eCRF junto con el motivo, si se conoce.

8.5 Retiro de participantes

8.5.1 Retiro del estudio

De acuerdo con los principios de la actual revisión de la Declaración de Helsinki, un participante tiene derecho a retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo, y no está obligado a dar sus razones para hacerlo. El investigador puede retirar al voluntario en cualquier momento en interés de la salud y bienestar de ese voluntario:

- Retiro sin ningún motivo
- Decisión administrativa por parte del Investigator
- Inelegibilidad (ya sea que surja durante el estudio o retrospectivamente, por haber sido pasado por alto en la selección)
 - Una violación grave del protocolo que pueda afectar a la seguridad del participante o a la integridad del estudio
 - Incumplimiento de los requisitos del estudio por parte del voluntario.
 - Un AE que requiera la interrupción del estudio o que provoque la incapacidad de seguir cumpliendo con los procedimientos del estudio
 - Otros (especificar)

Se registrará el motivo del retiro en el eCRF. Si el retiro se debe a un AE, se organizarán las visitas de seguimiento apropiadas o la derivación a la atención médica, con el acuerdo del voluntario, hasta que el AE se haya resuelto y estabilizado. Todo participante que se retire del estudio antes de la vacunación podrá ser sustituido, si es posible dentro del plazo especificado.

Se considerará como retirado del estudio a todo participante que no acuda a las tres visitas de seguimiento programadas, sin haberse comunicado con el equipo del estudio ni tener una fundamentación clara. Si un voluntario se retira del estudio, se utilizarán/almacenarán las muestras de sangre recogidas antes de su retiro del ensayo, a menos que el voluntario solicite específicamente lo contrario. En todos los casos de retiro de participantes, exceptuando los de retiro del consentimiento completo, la recopilación de datos de seguridad a largo plazo, incluyendo algunos procedimientos como la recolección de muestras de sangre para la evaluación de seguridad, continuará según corresponda si los participantes han recibido una dosis de la vacuna.

8.5.2 Alcance de la violación del protocolo y del desvío del protocolo

La lista de violaciones del protocolo es la siguiente (a título enunciativo, pero no limitativo):

- El participante no cumple con los criterios de inclusión o cumple con los criterios de exclusión;
- El participante recibe la vacuna equivocada;
- Administración de otras vacunas para la prevención de la enfermedad COVID-19, distintas de Ad5-nCoV y Sputnik V durante el periodo de estudio;
- El SAE no se reportó en el tiempo especificado.

La lista de desvío del protocolo es la siguiente (a título enunciativo, pero no limitativo):

- Fuera de la ventana de vacunación y extracción de sangre;
- No hay suficiente tiempo entre otras vacunas, excepto en caso de emergencia (como la rabia, etc.).

8.5.3 Procedimientos para los participantes con interrupción

En ausencia de una contraindicación médica o una violación significativa del protocolo, el investigador hará todo lo posible por mantener al participante en el estudio. Si se debe retirar a un participante, se hará todo lo posible para completar y reportar las observaciones del ensayo de la forma más completa posible. Si es necesario retirar a un participante, se hará todo lo posible para seguir la seguridad del participante según el protocolo.

Los participantes que se retiren antes de la vacunación serán sustituidos. No se realizará un seguimiento de estos participantes y no se analizarán los datos. Los participantes que se retiren o sean retirados después de la vacunación no serán reemplazados, y sus datos se analizarán según el principio de intención de tratar (ITT).

Cuando un participante se retira del estudio antes de la fecha prevista de finalización del mismo, todas las investigaciones programadas para la visita de finalización del estudio deben realizarse si el participante está de acuerdo. La evaluación del final del estudio se completará al momento del retiro del participante, con una explicación del motivo introducida en la sección respectiva de "final del estudio" del eCRF como se indica a continuación:

- Evento adverso (especificar)
- Muerte
- Violación del protocolo (especificar)
- Afección médica (especificar)
- Retiro del consentimiento, no debido a un AE
- Otros (especificar)

9 PROCEDIMIENTOS DE VACUNA E INMUNIZACIÓN

9.1 Vacuna en fase de investigación

9.1.1 Descripción de la vacuna

La vacuna recombinante contra el nuevo coronavirus (vector de adenovirus tipo 5), Ad5-nCoV, es un adenovirus humano recombinante de tipo 5 con replicación defectuosa que expresa la nueva proteína S del coronavirus. Se produce por amplificación viral en células HEK293SF-3F6, purificación y formulación con la adición de excipientes adecuados. El producto se utiliza en la prevención de la infección causada por el nuevo coronavirus.

Ingredientes activos: Adenovirus humano recombinante de tipo 5 de replicación defectuosa que expresa la proteína S del nuevo coronavirus.

Excipientes: Manitol, sacarosa, cloruro de sodio, cloruro de magnesio, polisorbato 80, HEPES, y glicerina.

Envase: La vacuna está contenida en un vial

Especificación: 0,5 ml/ vial (La inyección de 0.4 mL es aceptable)

Dosificación: 5×10^{10} PV ($\geq 4 \times 10^{10}$ PV)

Vida útil: 12 meses

Almacenamiento: Esta vacuna debe almacenarse y transportarse a una temperatura de 2 a 8°C.

Administración: Inyección intramuscular en el músculo deltoides de la parte superior del brazo.

Esquema: Esquema de dosis única.

Fabricante: CanSino Biologics Inc.

Desarrolladores: CanSino Biologics Inc. y Beijing Institute of Biotechnology.

9.1.2 Provisión y rendición de cuentas

El representante del patrocinador es responsable de la distribución de la vacuna en investigación en el centro del estudio. El representante del patrocinador ha delegado la responsabilidad sobre la rendición de cuentas de la droga para este producto al PI. No obstante, el representante del patrocinador tiene la responsabilidad final sobre la rendición de cuentas del producto. Después de que el producto en investigación se entregue al centro del estudio, el PI es responsable y mantendrá los registros de la recepción, almacenamiento y reconstitución del producto en investigación, la rendición de cuentas por parte del participante y el producto en investigación restante antes de su disposición final. En el centro de estudio, los registros se mantendrán en los archivos de rendición de cuentas dentro del expediente regulatorio. El PI puede delegar, por escrito, esta responsabilidad en otra persona, pero el PI es el responsable último del producto en investigación y de su correcto almacenamiento desde su recepción en el centro del estudio hasta que se transfiera otra vez al representante del patrocinador o a la persona designada, o se destruya según las indicaciones del representante del patrocinador.

El personal del estudio retendrá todos los viales (no utilizados, parcialmente utilizados y agotados) para rendir cuentas. Ningún vial debe ser destruido o eliminado sin instrucciones específicas por parte del representante del patrocinador y según lo estipulado por las regulaciones locales, estatales y federales. Esto ocurre después de que el monitor del estudio haya completado la inspección final sobre la rendición de cuentas. Los registros de disposición darán cuenta de todos los productos en investigación restantes. El patrocinador debe proporcionar la cantidad completa de vacunas.

Todos los envases de las vacunas deben cumplir con los requisitos de los ensayos clínicos.

El patrocinador es responsable del transporte de la vacuna al centro de investigación, y los registros de temperatura para dicho transporte (de acuerdo con la temperatura de la cadena de frío de la vacuna) deben remitirse junto con la vacuna experimental a los investigadores. Los reportes de inspección (calificados) deben remitirse al patrocinador y al gerente en el centro de investigación.

Para evitar el acceso no autorizado, se debe utilizar un área especial para almacenar y asegurar la vacuna de prueba bajo llave. Está prohibido inyectar la vacuna a cualquier persona, excepto a los participantes.

La temperatura del instrumento de monitoreo, el transporte y el almacenamiento de la vacuna deben monitorearse y registrarse dos veces al día (el centro debe tener un sistema de monitoreo electrónico con alerta de alarma, y los controles manuales deben hacerse dos veces al día). Una vez que se produzca un desvío de temperatura, en la que ésta sobrepase las disposiciones del rango 2-8°C, se debe informar inmediatamente a los investigadores y patrocinadores, y completar el "formulario de reporte de daños en la cadena de frío". La vacuna con desvío de temperatura debe ser identificada, colocarse por separado y suspenderse. El uso continuo de vacunas debe aprobarse por escrito por parte de CanSino Biologics Inc. Las vacunas que no cumplan con los requisitos deben secuestrarse en el centro.

La vacuna de prueba debe almacenarse en un refrigerador (rango 2-8°C) y el equipo de la cadena de frío debe contener un termómetro que registre la temperatura al menos cada 15 minutos.

Los administradores de la vacuna entregan la vacuna de prueba al personal de vacunación según el número asignado de participante y vacuna. El envase utilizado de la vacuna de prueba debe reciclarse luego de la inoculación, y se requieren registros detallados de la vacuna de prueba y del reciclaje.

Después de la vacunación, el administrador revisará y almacenará la vacuna y el envase. Al final del estudio, los investigadores revisarán todas las vacunas y envases restantes.

La cantidad total de vacunas, en cualquier momento, sin usar o dañadas, debe ser consistente con los participantes proporcionados. Caso contrario, el investigador debe proporcionar una descripción.

9.1.3 Almacenamiento y estabilidad de la vacuna

La estabilidad de Ad5-nCoV es actualmente de 12 meses a 2-8°C. Se documentarán todos los movimientos de la vacuna del estudio. La rendición de cuentas, el almacenamiento, el envío y la manipulación de las vacunas se realizarán de acuerdo con los SOP locales.

9.1.4 Medidas para evitar la introducción en el medio ambiente

9.1.4.1 Transferencia y almacenamiento

La vacuna en investigación se suministrará al centro del ensayo clínico en viales sellados y debidamente etiquetados y envasados. El embalaje en capas garantiza la contención durante el transporte y se controla su integridad a la llegada. En caso de derrame, el centro lo conservará hasta el final del estudio.

Los viales se almacenarán en refrigeradores (2-8°C) en el centro del ensayo clínico hasta su uso, en una zona de acceso controlado. La cantidad de vacunas suministradas al centro del ensayo se limita a lo necesario para el ensayo clínico. El acceso al producto se encuentra restringido al personal autorizado.

9.1.4.2 Administración

La preparación y administración del producto se realizará por personal capacitado, bajo la responsabilidad del investigador, de acuerdo con un protocolo clínico y respetando las normas de Buena Práctica Clínica.

Los principales riesgos consisten en la exposición de la membrana mucosa o de la piel dañada a gotas o aerosoles, y en la inoculación parenteral inadvertida (lesión con un pinchazo de aguja u otros objetos punzantes). La exposición a través de estas vías puede evitarse mediante la aplicación de estrategias adecuadas de gestión de riesgos. El personal del ensayo clínico cuenta con una amplia experiencia en estas manipulaciones. Se utilizarán guantes para cada una de estas manipulaciones.

Todo el material contaminado y no reutilizable se retirará y se mantendrá en contenedores sellados o en bolsas especiales que se tratarán posteriormente como residuos médicos peligrosos de acuerdo con la legislación vigente. Se evitan los materiales reutilizables, pero ciertos equipos, muebles, etc., permanecerán en el centro de ensayos clínicos y se tratarán con un desinfectante químico al finalizar la administración.

En cada centro clínico, un enfermero o enfermera del estudio será responsable de administrar la vacuna por vía intramuscular en el músculo deltoides del paciente. Dado que se trata de un estudio abierto, los

investigadores del estudio y los participantes conocerán el producto del estudio que están dispensando o recibiendo.

9.1.5 Precauciones e instrucciones de seguridad para la vacunación

- 1) Está terminantemente prohibido administrar esta vacuna mediante inyección intravascular.
- 2) Se debe contar con epinefrina y otros fármacos, además de equipamiento, cuando se utiliza la vacuna, en caso de que se necesite un tratamiento de emergencia por reacciones alérgicas severas. Se deberá observar a quienes reciben inmunización con esta vacuna por lo menos durante 20 minutos en el centro del estudio.
- 3) Al igual que con otras vacunas, es probable que ésta no genere una protección del 100 % en la población vacunada.
- 4) La vacuna se debe guardar fuera del alcance de los niños.
- 5) La vacuna debe agitarse antes de inyectar. No utilizar en las siguientes circunstancias: presencia de objetos extraños, jeringa de la vacuna rota, etiqueta ilegible o vencida, o si la vacuna presenta cualquier otra anomalía.
- 6) Ningún desinfectante debe entrar en contacto con la vacuna en el momento de la inyección.

9.1.6 Contraindicaciones para la administración del producto

Los siguientes eventos constituyen contraindicaciones para los productos del estudio en el momento de la administración. Si existe alguna contraindicación presente en el momento programado para la inyección, se podrá inyectar al participante en una fecha posterior, dentro de la ventana de tiempo determinada en el protocolo, o se lo podrá retirar del estudio a criterio del investigador.

- 1) Reacción alérgica a cualquier ingrediente activo, ingrediente inactivo y sustancias utilizadas en el proceso de fabricación de la vacuna Ad5-nCoV o vacunas similares.
- 2) Antecedentes de reacciones alérgicas graves a las vacunas en el pasado (como reacciones alérgicas agudas, angioedema, disnea, etc.).
- 3) Epilepsia no controlada y otras enfermedades neurológicas progresivas, y antecedentes de síndrome de Guillain-Barré.
- 4) Mujeres embarazadas y mujeres lactantes

Se podrá administrar el producto a los participantes con alguna enfermedad que no revista gravedad (como diarrea leve, infección respiratoria superior leve) sin fiebre.

9.2 Otros tratamientos o vacunas concomitantes

Medicamentos/productos concomitantes y administración concomitante

En cada contacto con el participante por teléfono o en persona, el investigador debe interrogar al participante sobre cualquier medicación/producto que haya tomado e inyección que haya recibido. Además,

los siguientes medicamentos/productos/vacunas anteriores y concomitantes deben registrarse en el CED si se administran durante el periodo de registro indicado:

- Todos los medicamentos/productos concomitantes, excepto las vitaminas y suplementos dietarios, administrados desde los 14 días previos a la selección hasta los 21 días siguientes a cualquier dosis del producto del estudio.
- Toda vacuna concomitante administrada durante el período que va desde la selección hasta la semana 24 luego de la segunda dosis.
- Medicación profiláctica (*es decir*, medicación que se administra en ausencia de CUALQUIER síntoma y en anticipación a alguna reacción a la inyección). Por ejemplo, un antipirético se considera profiláctico cuando se administra en ausencia de fiebre y cualquier otro síntoma, a fin de prevenir la aparición de fiebre (sólo 12 horas antes de la primera dosis de la vacunación).
- Cualquier medicación/producto/vacuna concomitante relevante MAE y SAE* o que se administre en cualquier momento durante el período del estudio para el tratamiento de un SAE*, o que se administre en cualquier momento durante el estudio para el tratamiento de un evento adverso que cause la finalización del estudio, o el tratamiento de un evento adverso que necesite una visita de asistencia médica.

*SAE que deben reportarse por protocolo.

Medicamentos/productos/vacunas concomitantes que pueden causar la eliminación de un participante de los análisis según protocolo (ATP)

El uso de los siguientes medicamentos/productos/vacunas concomitantes no requerirá el retiro de participante del estudio, pero puede determinar la evaluabilidad del participante en el análisis según protocolo (ATP):

- Cualquier producto en fase de investigación o no registrado (fármaco o vacuna) que no sea/n el/los producto/s del estudio utilizados durante el período del estudio.
- Una vacuna no prevista por el protocolo del estudio administrada durante el período que comienza 14 días antes de la inyección y termina 14 días después de una inyección de vacuna del estudio. Cabe señalar que en caso de que las autoridades sanitarias organicen una vacunación masiva de emergencia debido a una amenaza imprevista a la salud pública que no sea la infección por COVID-19, por fuera del programa de inmunización de rutina, el período que se describe más arriba se puede reducir, si es necesario, para la aplicación de esa vacuna si la autoridad regulatoria lo autoriza y si se utiliza según su prospecto adjunto y según las recomendaciones del gobierno local, y si se obtiene la aprobación por escrito del Patrocinador.
- Inmunosupresores u otros fármacos inmunomodificadores de administración crónica (*es decir*, por más de 14 días) durante el período del estudio (para el caso de los corticosteroides, significa \geq 20 mg/día de prednisona, o equivalente) Los esteroides tópicos o inhalados están permitidos.
- Los fármacos inmunomodificadores de acción prolongada administrados en cualquier momento durante el período del estudio (*por ejemplo*, infliximab).
- Las inmunoglobulinas y/o cualquier producto hemoderivado administrados durante el período del estudio.

Afecciones médicas intercurrentes que pueden causar la eliminación de un participante de los análisis ATP

En cada contacto con el participante posterior a la visita de inyección, se debe verificar si el participante ha experimentado o experimenta alguna afección de tipo médica intercurrente. De ser así, la afección o las afecciones se deben registrar en el eCRF.

Los participantes pueden ser eliminados de la cohorte ATP de inmunogenicidad si, durante el estudio, presentan alguna afección que pueda alterar su respuesta inmunológica (por ej., infección por influenza confirmada) o si se les diagnostica algún trastorno inmunológico.

10 MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO

10.1 Reclutamiento

Los participantes se reclutarán mediante invitaciones a las personas que figuran en la base de datos de participantes del centro del estudio (que hayan indicado anteriormente que deseaban ser contactadas en relación con futuros estudios) mediante correo postal, redes sociales, correo electrónico, notificación a través de los sitios web del estudio, consultorios médicos locales y entornos de atención médica. La cantidad de personas que expresen interés en participar, pero no sean elegibles o se deniegue su participación, así como los motivos, se harán constar en el Registro de selección.

Se invitará a un subconjunto de 45 participantes a donar una cantidad extra de sangre para realizar estudios sobre la inmunidad de las células T.

Las células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) se aislarán por centrifugación en Ficoll-Paque. Tras la descongelación, se utilizarán las células con una viabilidad > 85%. Las PBMC se cultivarán durante 18 horas en placas de 96 pocillos con fondo en U a una densidad de 1×10^6 a 2×10^6 células/pocillo y se tratarán con PMA más Ionomicina (un control positivo para la activación de las células T), sólo con el medio (control negativo) o con un conjunto de péptidos del dominio S1 de la proteína spike. Una fracción de las células será tratada durante las últimas 6 hs del cultivo con un reactivo GolgiStop. Por último, la activación de las células T CD4+ y CD8+ se evaluará mediante citometría de flujo utilizando anticuerpos contra CD3, CD4, CD8, CD154, IFN- γ , TNF- α e IL-2.

10.2 Procedimientos del estudio e intervenciones

10.2.1 Requisitos

Las visitas en persona tendrán lugar en centros de estudio locales seleccionados en Argentina. Estos establecimientos estarán autorizados por la institución para realizar investigaciones relativas a la enfermedad por COVID-19 durante la pandemia. Durante la pandemia, el esquema se organizará de manera de minimizar cualquier contacto social, excepto con el personal del estudio. El personal del estudio evaluará a los posibles participantes para detectar síntomas respiratorios u otros síntomas de COVID-19 por teléfono, WhatsApp y nuevamente cuando los participantes lleguen al centro del estudio. El personal utilizará PPE adecuado en todo momento cuando interactúe con los participantes para proteger tanto a los participantes como a ellos mismos frente a la posible transmisión del virus en una persona asintomática, según las políticas institucionales locales.

Estos recaudos institucionales buscan minimizar la probabilidad de que se produzca un brote de COVID-19 en el centro del ensayo clínico que ponga en riesgo a los participantes y al personal, y preservar la integridad del estudio. Estos procedimientos seguirán vigentes mientras así lo requieran las políticas de la institución anfitriona. Las regulaciones del estudio continuarán cambiando para adaptarse a las políticas de la institución anfitriona.

10.2.2 Dispensación de la vacuna en investigación

Se enrolarán en el Grupo A 450 participantes sanos de 18 años y mayores, que presten su consentimiento para participar y que cumplan con los criterios de inclusión y no cumplan con los criterios de exclusión. A cada individuo se le asignará un ID de sujeto utilizado para identificar al participante. De acuerdo con el protocolo, los participantes del Grupo A tendrán un ID de sujeto que va de A001 a A450. Una vez que el ID de sujeto se asigna a un participante, no puede reutilizarse. El investigador debe registrar el nombre, la fecha de nacimiento y la identificación del sujeto del participante en el Formulario de Reporte de Caso y en el sistema CED.

La vacuna en investigación se dispensará a los participantes del Grupo A. El personal autorizado del estudio se encargará de la administración de la vacuna (IM).

- **Consentimiento informado**

Debe obtenerse el consentimiento informado con firma incluida (grupo A) antes de participar en el estudio. En cada contacto posterior del participante que requiera una intervención (como la recolección de una muestra de sangre), se verificará el consentimiento del participante.

- **Verificación de los criterios de inclusión y exclusión**

Todos los criterios de inclusión y exclusión se verificarán en la visita de selección en persona, y se revisarán en cada visita subsiguiente.

- **Recopilación de datos demográficos e información de contacto**

Registre los datos demográficos, como fecha de nacimiento, sexo, género, altura, peso y raza en el CED del participante. Se recopilarán las direcciones de correo electrónico o los números de teléfono actuales para cada participante. Es importante tener información de contacto completa y precisa de cada participante. La información de contacto también se puede utilizar para recordar a los participantes sobre las próximas visitas en persona.

- **Historia clínica**

Obtener la historia clínica del participante mediante una entrevista y/o revisión de los antecedentes médicos del participante y registrar en el CED cualquier enfermedad preexistente o signo y/o síntoma presente antes de la inyección. Esto incluirá la revisión de cualquier problema de salud que pueda impedir que el participante se enrole en el estudio, tales como una afección de salud inestable o un estado de VIH positivo conocido (con menos de 200 CD4 células/ml).

- **Verificación de las contraindicaciones, advertencias y precauciones para la inyección**

Se deben verificar las contraindicaciones, advertencias y precauciones para la inyección antes de la vacunación.

- **Prueba de embarazo en orina/anticonceptivos**

En el día del enrolamiento, las mujeres en edad fértil se les pedirá que realicen una prueba de embarazo en orina. El resultado de la prueba de embarazo en orina debe ser negativo. Además, las participantes que

puedan quedar embarazadas o aquellos que puedan embarazar a su pareja deben haber utilizado un método anticonceptivo aprobado durante al menos 30 días antes de la vacunación del estudio y durante 90 días después de la vacunación.

- **Examen físico**

Se debe medir la temperatura corporal y la presión arterial de todos los participantes antes de administrar cualquier producto del estudio. La temperatura corporal puede medirse por cualquier método (oral, axilar).

Si el participante tiene fiebre (la fiebre se define como la temperatura de $\geq 38.0^{\circ}$ C por vía oral o axilar) en el día de la inyección, la visita de inyección se reprogramará dentro de 1 semana.

- **Historial de COVID-19**

- No serán excluidos del estudio aquellos pacientes que presenten un historial de COVID-19 confirmado por laboratorio, siempre que el cuadro de CoVID no hubiera ocurrido en los últimos 30 días o

Conclusión de la selección

Los participantes se considerarán elegibles para participar después de revisar su historia clínica y los criterios de inclusión y exclusión. Esto sucederá antes de la vacunación.

- **Asignación del grupo de estudio y del número de tratamiento**

Los participantes elegibles se enrolarán en el Grupo A. A cada participante se le asignará un número de identificación del tratamiento (ID de sujeto). De acuerdo con el protocolo, los participantes del Grupo A tendrán un ID de sujeto que va de A001 a A450. Una vez que el ID de sujeto se asigna a un participante, el ID no puede reutilizarse. El investigador debe registrar el nombre, la fecha de nacimiento y el ID del sujeto del participante en el Formulario de Reporte de Caso y en el sistema CED.

- **Verificación y registro de medicamentos anteriores y medicamentos/inyecciones concomitantes**

Los medicamentos anteriores y los medicamentos/inyecciones concomitantes deben verificarse y registrarse en el CED. Los medicamentos previos deben incluir cualquier medicamento que haya tomado el participante dentro de los 14 días anteriores a la selección. Se pedirá a los participantes que eviten los medicamentos de venta libre, como los antipiréticos (p. ej., acetaminofeno) y los antiinflamatorios (p. ej., ibuprofeno, naproxeno) en las 12 horas anteriores a la recepción de la vacuna del estudio, pero se les permitirá tomar estos medicamentos sin receta según sea necesario para tratar la fiebre u otros eventos adversos después de la vacunación. El uso de estos medicamentos de venta libre se registrará como medicamentos concomitantes y se vinculará a los eventos adversos recopilados como eventos solicitados o no solicitados, según el síntoma.

- **Verificación y registro de afecciones médicas intercurrentes**

Toda afección médica debe registrarse en el CED.

- **Serología previa a la vacunación**

El día 0, se recolectarán aproximadamente 10 ml de sangre completa de cada participante del Grupo A y se separarán para el suero. Cada suero se alícuota en 5 tubos. Las primeras dos alícuotas se utilizarán para medir los anticuerpos basales contra el SARS-CoV-2 y el S-RBD, respectivamente. La tercera alícuota se utilizará para evaluar la línea basal de anticuerpos contra el VIH si es necesario. Los resultados de las pruebas de anticuerpos del suero basal no se utilizarán para determinar la elegibilidad en el enrolamiento. Se monitoreará estrechamente a todos los participantes a fin de detectar cualquier SAE y síntomas de enfermedad. La últimas dos alícuotas sirven como respaldo.

Se recogerán **aproximadamente 20 ml** de sangre completa sólo en aquellos participantes que acepten formar parte de la subcohorte de inmunidad celular.

- **Inyección de la vacuna del estudio**

Después de completar todos los procedimientos previos a la inyección, se administrará una dosis de la vacuna asignada por vía IM en el músculo deltoide del brazo superior para los participantes del Grupo A. Si el investigador o el delegado determina que la salud del participante el día de la administración impide temporalmente la administración, la visita se reprogramará en el plazo de 1 semana. Habrá una observación de 20 minutos después de la vacunación para monitorear cualquier reacción adversa.

- **Contactos de seguridad con los participantes**

Los participantes del grupo A deben registrar cualquier AE que experimenten en los 21 días posteriores a la vacunación. Hay una visita en el sitio el día 21 después de la vacunación y los sujetos tienen que presentar su tarjeta de diario. Los participantes pueden reportar cualquier AE que experimenten en los 21 días posteriores a la vacunación. Sólo los SAE se ingresarán en el CED durante el periodo de estudio.

- **Seguimiento de la serología**

Todos los participantes del grupo A tendrán una visita en persona el día 21, el mes 3 y el mes 6 después de la vacunación de Ad5-nCoV. Se recolectarán aproximadamente 10 ml de sangre completa de cada participante y se separarán para el suero. El suero se alícuotará en 5 tubos. Las primeras dos alícuotas se utilizarán para medir los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 y el S-RBD, respectivamente. De ser necesario, la tercera alícuota se utilizará para evaluar anticuerpos de VIH. Las últimas dos alícuotas sirven como respaldo.

Se recogerán aproximadamente 20 ml de sangre completa en momentos pre-especificados sólo en aquellos participantes que acepten formar parte de la subcohorte de inmunidad celular.

10.3 Esquema de ensayo

10.3.1 Esquema de Actividades (SOA)

Hay un máximo de 4 visitas al centro previstas en total.

| Intervención | V1 | V2 | V3 | V4 |
|--|-------|---------|----------|----------|
| Momento para el seguimiento | Día 0 | Día 21 | Mes 3 | Mes 6 |
| Ventana de visita | | +3 días | ±10 días | ±15 días |
| Consentimiento informado | ● | | | |
| Recopilación de datos demográficos ^g e información de contacto de los participantes | ● | ● | ● | ● |

| | | | | |
|--|---|---|---|---|
| Examen físico (altura, peso, signos vitales temperatura corporal pulso en reposo y presión arterial) | • | | | |
| Prueba de embarazo en orina ^a | • | | | |
| Verificación de la historia clínica y de los criterios de inclusión y exclusión | • | | | |
| Ensayo de antígeno del SARS-CoV-2 ^b | • | | | |
| Enrolamiento ^c | • | | | |
| Extracción de sangre ^f | • | • | • | • |
| Vacunación | • | | | |
| Recolección de la tarjeta de diario/ | | • | | |
| Revisión de SAE ^{d y e} | • | • | • | • |
| Revisión de AEs ^d | • | • | | |
| Revisión de Medicación Concomitante | • | • | • | • |

a) Sólo se realiza en mujeres en edad fértil.

b) Hisopado nasal. Pueden enrolarse en el estudio sólo los participantes con resultado negativo de antígeno del SARS-CoV-2. Los pacientes con historial de COVID-19 confirmado por laboratorio, pueden enrolarse, siempre que hubieran transcurrido más de 30 días desde el diagnóstico de CoVID.

c) En caso de que el estado de salud del participante en el día del enrolamiento sea temporalmente inadecuado para la vacunación, se le permitirá vacunarse en el plazo de una semana.

d) Todos los eventos adversos, estén o no relacionados con la vacuna, deben registrarse dentro de los 21 días posteriores a la vacunación.

e) Los investigadores deben llenar el "formulario de reporte de SAE" en las 24 horas siguientes a la adquisición del SAE experimentado por los participantes.

f) Se necesitan 20 ml adicionales de sangre venosa para recoger de 45 participantes en el Subgrupo A.

g) Datos demográficos solo en visita 1

10.4 Seguimientos de seguridad

Sólo los participantes del Grupo A recibirán la tarjeta de diario para monitorear las reacciones adversas solicitadas en los 21 días posteriores a la vacunación. Todos los participantes pueden reportar SAE en cualquier momento durante el estudio.

Parte 1: Fase de recopilación de reacciones adversas basada en la tarjeta de diario (del día 0 al 7)

Después de la vacunación, se pedirá a cada participante del Grupo A que permanezca en el centro del estudio durante al menos 20 minutos por motivos de vigilancia de seguridad. Los investigadores monitorearán los signos vitales de los participantes y les enseñarán a registrar cualquier reacción o evento adverso en la tarjeta de diario. De no haber reacciones adversas significativas en ese momento, se permitirá a los participantes irse a casa. En su casa deberán registrar la temperatura axilar y cualquier AE en el diario durante 7 días consecutivos por su cuenta. Habrá una visita en persona el día 21 (Visita 2) para la recolección de la tarjeta de diario

Parte 2: Durante todo el período de estudio, desde el día 0 hasta el mes 6, se realizará un seguimiento mensual y un registro de los SAE. Esto se registrará en cada visita en persona y mensualmente por teléfono, WhatsApp o contacto por correo electrónico.

10.5 Visitas no programadas

Los participantes pueden ponerse en contacto con el investigador en cualquier momento para una visita no programada telefónica o en el centro si experimentan síntomas o signos clínicos tras la inyección. En todas las visitas no programadas se realizará el siguiente esquema mínimo:

- Se harán preguntas sobre los antecedentes de la enfermedad actual, así como sobre la salud general y el estilo de vida del sujeto.
- Se registrarán los AE atendidos médicamente y cualquier posible SAE.
- Se registrará cualquier medicación o vacuna concomitante.

Después de obtener los antecedentes de la enfermedad actual y de realizar los exámenes o pruebas de laboratorio correspondientes, el investigador decidirá el mejor curso de tratamiento de acuerdo con la práctica médica estándar.

10.6 Visita de terminación prematura

Si el ensayo finaliza de forma anticipada mediante normas específicas, los investigadores informarán a los participantes.

10.7 Gestión de control de natalidad y nuevo embarazo de las participantes en el ensayo

Las participantes femeninas que estén embarazadas o en periodo de lactancia en el momento de la vacunación podrán continuar con otros procedimientos del estudio a criterio del investigador.

Aunque el embarazo en sí mismo no se considera como AE o SAE, cualquier complicación del embarazo o la interrupción electiva de un embarazo por razones médicas se registrará y reportará como un AE o SAE y será objeto de seguimiento.

Un aborto espontáneo se considera siempre un SAE y se reportará. Además, cualquier SAE que ocurra como resultado de un embarazo posterior al estudio y que el investigador considere que está razonablemente relacionado en el momento de recibir el/los producto/s en investigación, será reportado al Patrocinador. Aunque el investigador no está obligado a buscar activamente esta información entre las antiguas participantes del estudio, puede enterarse de un embarazo a través de una notificación espontánea.

10.8 Gestión de especímenes

10.8.1 Preparación, manipulación y almacenamiento de especímenes

Se etiquetarán las muestras con el **ID de sujeto**.

Las muestras recolectadas pueden utilizarse en otros ensayos, para la mejora o el desarrollo de métodos analíticos relacionados con la vacuna del estudio y sus componentes o con la enfermedad en estudio para permitir lograr una medición más confiable de la respuesta a la vacuna. En estas circunstancias, el Patrocinador podrá realizar pruebas adicionales en las muestras fuera del ámbito del presente protocolo.

Se puede obtener del patrocinador información sobre otras investigaciones y sus fundamentos. Cualquier análisis de muestras se hará de acuerdo con el consentimiento del participante individual.

La muestra de sangre se aislará para obtener suero, y el suero aislado de cada participante se recolectará en cinco tubos estériles que serán muestras de prueba (3 tubos) o de reserva (2 tubos). Los tres primeros tubos deben contener 0,8 ml y los dos últimos no deben contener menos de 0,5 ml, y deben almacenarse en un refrigerador criogénico a -18°C y menos.

10.8.2 Gestión de espécimen

Las muestras recogidas se almacenarán durante un máximo de 15 años (a contar desde que el último participante realizó la última visita del estudio), a menos que las normas, regulaciones o directrices locales exijan plazos o procedimientos distintos, que se ajustarán entonces al consentimiento del participante. Estos requisitos adicionales deben comunicarse formalmente al Patrocinador y discutirse y acordarse con el mismo.

10.9 Manejo de datos y mantenimiento de registros

10.9.1 Confidencialidad

Antes de iniciar el ensayo, los investigadores firmarán con el Patrocinador un acuerdo de confidencialidad debidamente formalizado. Toda la información relacionada con el estudio se mantendrá en forma segura en los centros del estudio. Toda la información acerca de los participantes se conservará en archivos bajo llave, en áreas con acceso restringido al personal del estudio. Se identificarán a todas las muestras de laboratorio, los reportes, y los documentos de recolección de datos, de procesos y administrativos del estudio mediante un

número codificado, con el único fin de mantener la confidencialidad de los participantes. Todas las entradas informáticas se harán únicamente mediante números codificados, y todas las bases de datos locales estarán aseguradas con sistemas de acceso protegidos por contraseña. Los formularios, listas, cuadernos de registro, y cualquier otro listado que relacione los números de identificación de los participantes (o ID de sujeto) con otra información identificatoria se conservarán en un archivo separado, bajo llave, en un área con acceso restringido.

El personal del patrocinador, el IRB y las autoridades regulatorias tendrán acceso directo a los datos/documentos fuente.

10.9.2 Documentos fuente

La finalidad de los documentos fuente es registrar la existencia del participante y corroborar la integridad de los datos recopilados en el ensayo. El investigador debe mantener los documentos fuente del ensayo exactos, completos, legibles y actualizados.

Ejemplos de documentos fuente son: registro de selección de participantes, reportes de medidas de laboratorio, registro de enrolamiento, tarjetas de diario de los participantes, registros hospitalarios, formularios de consentimiento informado, formularios de dispensación y conciliación de la investigación, expediente y registros de participantes guardados en la farmacia o en los laboratorios, correo y cartas certificadas.

Los datos fuente son aquellos que figuran en los documentos fuente (originales o copias certificadas). El investigador es responsable de la exactitud y la exhaustividad de los datos consignados en los documentos fuente. Los datos recopilados por el CED se derivan de los documentos fuente y deben ser coherentes con éstos, y cualquier discrepancia debe explicarse.

Todos los eCRF en el sistema CED deben tener las firmas electrónicas de los investigadores. Se publican consultas en el CED por datos incorrectos, luego los investigadores responden a esas consultas para corregir los datos, o los investigadores pueden modificarlos directamente. Los datos originales no se eliminarán en el CED, sino que podrán revisarse en los registros del historial de datos. Los investigadores deben firmar los demás documentos en papel. Los datos incorrectos deben tacharse con una sola línea, rubricados y fechados. No se utilizará líquido corrector o métodos correctivos similares que enmascaren los datos originales. Ejemplos de ello son la cumplimentación de los formularios de reporte de SAE, los formularios de corrección de datos y los ICF.

10.9.3 Formularios de reporte de casos

Los investigadores utilizarán formularios electrónicos de reporte de casos para recopilar datos en el ensayo clínico. El eCRF es una parte importante de los ensayos clínicos. Los datos de los eCRF deben ser claros e intactos, y también deben registrarse en idioma inglés. Sólo los investigadores autorizados podrán corregir los errores en los eCRF o, tras la publicación de las consultas de datos, los investigadores responderán a las consultas para corregir los errores. Pero el registro original no se eliminará, sino que podrá revisarse en los registros del historial de datos en el CED. El sistema CED registra cuándo, qué punto de datos fue modificado por el investigador y la firma electrónica del investigador.

De acuerdo con los requisitos del proyecto, la recopilación de datos, la toma de muestras biológicas y el examen deben realizarse dentro de la ventana de la visita, los documentos y registros originales deben completarse y los resultados del examen también deben introducirse oportunamente en el eCRF.

El CRA debe realizar auditorías periódicas y esporádicas de los registros de datos hasta que se completen los eCRF. Los auditores deben verificar cuidadosamente el número de los participantes, las consultas de datos y las firmas electrónicas necesarias de los investigadores en el sistema CED. El contenido principal de las auditorías debe centrarse en el consentimiento informado y firmado, la selección de voluntarios en el grupo, la vacunación, la gestión de la vacuna en investigación, la vigilancia de la seguridad y la inmunogenicidad de la recolección y conservación de especímenes. La consistencia entre los datos de investigación y los datos originales es el énfasis de las auditorías. Se registrarán los resultados de la verificación manual. Para cada lote de datos, se aplicarán sistemáticamente controles de calidad y activación a la lógica informática y/o controles de consistencia para detectar errores u omisiones. Las consultas se generarán y publicarán en el CED. Los investigadores se conectarán al CED para responder a las consultas.

10.9.4 Tarjeta de diario del participante

Después de la vacunación, se proporcionarán tarjetas de diario a los participantes (SÓLO el grupo A) para registrar cualquier AE local/general solicitado (es decir, el día de la vacunación y durante los 7 días siguientes) que se produzca después de la vacunación. Se indicará al participante que devuelva la tarjeta del diario completada al investigador en la siguiente visita del estudio.

La recolección y verificación de la tarjeta de diario completada se llevará a cabo durante la conversación con el participante el día 21 después de la vacunación. Las tarjetas de diario no devueltas se solicitarán al participante mediante llamada telefónica o cualquier otro procedimiento conveniente. El investigador transcribirá la información recopilada en el eCRF

10.9.5 Retención de los registros

El patrocinador informará al investigador/institución sobre el período de tiempo para conservar estos registros a fin de cumplir con todos los requisitos regulatorios aplicables. No obstante, el investigador/institución debe obtener la aprobación por escrito del Patrocinador antes de proceder con el descarte de dichos registros. El plazo mínimo de retención cumplirá con los estándares más estrictos aplicables a ese centro del estudio, tal como lo dictan las GCP de la ICH, los requisitos institucionales, o las leyes o regulaciones aplicables, los estándares/procedimientos del Patrocinador. De lo contrario, el período mínimo de retención será de 15 años por defecto.

11 ENSAYO DE LABORATORIO Y EVALUACIONES DE INMUNOGENICIDAD

11.1 Evaluación general

11.1.1 Evaluación basal para participantes activos

La línea basal se compone de los siguientes datos.

- Datos demográficos (es decir, nombre, fecha de nacimiento, género, etnia/raza, peso (kg), altura (cm)).
- Signos vitales del participante, incluyendo la temperatura axilar, el pulso en reposo y la presión arterial.
- Signos o síntomas previos a la vacunación.
- Enfermedad/es subyacente/s o concomitante/s.
- Otros antecedentes médicos significativos, incluido el tratamiento.
- Exposición previa al agente infeccioso específico de la vacuna o al vector.
- Toda medicación tomada 14 días antes y durante la evaluación basal.

12 EVALUACIÓN Y GESTIÓN DE LA SEGURIDAD

12.1 Definiciones

12.1.1 Evento adverso (AE)

Cualquier acontecimiento médico indeseable que siga a la inmunización y que no tenga necesariamente una relación causal con el uso de la vacuna. El evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable o no deseado, resultado anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad.

12.1.2 AE solicitado

Los AE solicitados están pre-especificados y se monitorean activamente durante el ensayo. Se les instruye a los participantes que registren las reacciones locales y sistémicas solicitadas en una tarjeta de diario inmediatamente después de la vacunación, y durante los 7 días siguientes.

12.1.3 AE no solicitado

Los AE no solicitados no se especifican para el monitoreo activo, sino que se reportan espontáneamente como acontecimientos indeseables que se producen en un participante. Toda reacción solicitada que continúe durante más de 7 días después de la vacunación se registra también como un AE no solicitado. Los AE no solicitados que conducen a un retiro prematuro y los AE serios (SAE) se recopilan a lo largo de todo el período del estudio.

Se solicita a los investigadores que reporten todo evento adverso no solicitado en el formulario de reporte de casos, independientemente de la posible relación causal con las vacunas en estudio. Todos los eventos adversos (AE) no solicitados se recopilan durante aproximadamente 21 días después de la vacunación.

12.1.4 Reacción adversa a la inmunización (ARI)

Todo acontecimiento médico indeseable en un participante del estudio con una relación causal establecida con la inmunización. Se debe registrar desde el día 0 hasta el 21 después de la vacunación

Clasificación de reacciones por causa específica del CIOMS de la OMS:

1.Reacción relacionada con el producto de la vacuna: Un AE causado o precipitado por una vacuna debido a una o más de las propiedades inherentes al producto de la vacuna.

2.Reacción relacionada con defectos de calidad de la vacuna: Un AE causado o precipitado por una vacuna que se debe a uno o más defectos de calidad del producto vacunal, incluido su dispositivo de administración, según lo dispuesto por el fabricante.

3.Reacción relacionada con un error de inmunización: Un AE causado por una manipulación, prescripción o administración inadecuada de la vacuna y que, por su naturaleza, es prevenible.

4.Reacción relacionada con la ansiedad por la inmunización: Un AE que surge a partir de la ansiedad por la inmunización.

5.Evento casual: Un AE causado por algo que no sea el producto de la vacuna, un error de inmunización o ansiedad por la inmunización.

12.1.5 AE serio (SAE)

Un AE serio (SAE) se define como todo evento que:

- Causa la muerte,
- Es potencialmente mortal (es decir, hay riesgo de muerte en el momento del evento; no se refiere a un evento que hipotéticamente podría haber causado la muerte si fuera más grave),
- Requiere internación hospitalaria o prolongación de la internación existente,
- Produce una discapacidad/incapacidad persistente o significativa,
- Es una anomalía congénita/defecto de nacimiento

Además, el criterio médico y científico se ejerce al decidir si otras afecciones se deben considerar serias, tales como eventos de salud importantes que pueden no ser potencialmente mortales inmediatamente o provocar la muerte, o derivar en internación, pero pueden amenazar la seguridad del participante o requerir intervención para prevenir uno de los otros resultados enumerados en la definición anterior. Estos también se considerarán como serios. Ejemplos de estos eventos son el tratamiento intensivo en una sala de emergencias o en casa para el broncoespasmo alérgico; discrasias sanguíneas o convulsiones que no dan lugar a la hospitalización; o el desarrollo de la dependencia de drogas o el abuso de drogas.

12.1.6 SUSAR

Una SUSAR se define como una respuesta indeseable y no intencionada a una vacuna del estudio, que no aparece en la información del producto aplicable, y que cumple uno de los siguientes criterios de seriedad:

- Causa la muerte,
- Pone en peligro la vida, requiere hospitalización
- Prolonga una hospitalización existente,
- Produce una discapacidad o incapacidad persistente o significativa,
- Anomalía congénita o defecto de nacimiento

12.1.7 Tipos de eventos

12.1.7.1 AE solicitado:

Tabla 1 enumera los AE solicitados locales y sistémicos previstos cuya gravedad se califica de acuerdo con lo publicado por la FDA con una ligera modificación. Los AE solicitados se obtendrán de la tarjeta de diario de los participantes o de las visitas clínicas y se registrarán en el CRF.

Tabla 1 Lista de AE solicitados y el grado de gravedad de acuerdo con la Guía de China de la NMPA

| Reacción local | Reacciones locales (Lugar de la inyección) | | | |
|--------------------------|---|--|---|---|
| | Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 | Grado 4 |
| Dolor | No interfiere con la actividad | Uso repetido de analgésicos no narcóticos >24 horas o que interfieren con la actividad | Cualquier uso de analgésicos narcóticos o que impidan la actividad diaria | Visita a la sala de emergencia (ER) u hospitalización |
| Endurecimiento/Hinchazón | 2,5 - 5 cm y no interfiere con la actividad | 5,1 - 10 cm o interfiere con la actividad | > 10 cm o previene la actividad diaria | Necrosis |
| Eritema/enrojecimiento | 2,5 - 5 cm | 5,1 - 10 cm | > 10 cm | Necrosis o dermatitis exfoliativa |
| Picazón | Puede aliviar después de 48 horas con o sin tratamiento | No puede aliviar después de 48 horas con tratamiento | Previene la actividad diaria | N/A |
| Celulitis | Intervención localizada e indicada | Intervención oral indicada (por ejemplo, antibiótico, antifúngico o antiviral) | Intervención antibiótica, antifúngica o antiviral intravenosa | Consecuencias que amenazan la vida; intervención urgente indicada |

indicada; intervención
invasiva indicada

| Reacciones sistémicas | | | | |
|------------------------------|--|--|--|---|
| Ítem | Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 | Grado 4 |
| Fiebre (°C) | 38.0 – 38.4 | 38.5 – 38.9 | 39.0 – 40 | > 40 |
| (°F) | 100.4 – 101.1 | 101.2 – 102.0 | 102.1 – 104 | > 104 |
| Reacciones alérgicas | Picazón sin sarpullido | Urticaria localizada | Urticaria generalizada/extensa, angioedema | Reacciones alérgicas graves |
| Dolor de cabeza | No interfiere con la actividad | Uso repetido de analgésicos no narcóticos >24 horas o que interfieren con la actividad | Significativa, cualquier uso de analgésicos narcóticos o que impidan la actividad diaria | Visita a ER u hospitalización |
| Disfagia | Sintomático, capaz de llevar una dieta regular | Sintomático y alteración de la alimentación/deglución | Alteración grave de la alimentación/deglución; se indica alimentación por sonda, NPT u hospitalización | Consecuencias que amenazan la vida; intervención urgente indicada |
| Disnea | Dificultad para respirar con un esfuerzo moderado | Dificultad para respirar con un mínimo esfuerzo; limitación de las AVD instrumentales | Dificultad para respirar en reposo; limitación de las AVD de autocuidado | Consecuencias que amenazan la vida; intervención urgente indicada |
| Fatiga | No interfiere con la actividad | Alguna interferencia con la actividad | Significativa; impide la actividad diaria | Visita a ER u hospitalización |
| Náuseas y vómitos | Sin interferencia con la actividad de 1 - 2 episodios/24 horas | Sin interferencia con la actividad o > 2 episodios/24 horas | Impide la actividad diaria, requiere hidratación intravenosa ambulatoria | Visita a ER u hospitalización por shock hipotensor |
| Diarrea | 2 – 3 deposiciones blandas o < 400 gms/24 horas | 4 – 5 deposiciones o 400 – 800 gms/24 horas | 6 o más deposiciones acuosas o > 800gms/24 horas o requiere hidratación IV ambulatoria | Visita a ER u hospitalización |
| Mialgia | No interfiere con la actividad | Alguna interferencia con la actividad | Significativa; impide la actividad diaria | Visita a ER u hospitalización |
| Dolor de articulaciones | No interfiere con la actividad | Alguna interferencia con la actividad | Significativa; impide la actividad diaria | Visita a ER u hospitalización |
| Dolor de garganta | Dolor leve | Dolor moderado; limitación de las AVD instrumentales | Dolor severo; limitación de las AVD de autocuidado; limitación de la capacidad de tragar | N/A |
| Tos | Síntomas leves; intervención sin receta indicada | Síntomas moderados; intervención médica indicada; limitación de las AVD instrumentales | Síntomas graves; limitación de las AVD de autocuidado | N/A |

12.1.7.2 AE no solicitado

Además, en los AE solicitados que están pre-especificados para la recopilación de datos, el participante debe ser interrogado en cada visita del ensayo sobre la ocurrencia de cualquier otro AE desde la última visita. El investigador también debe prestar atención a otros AE en la tarjeta de diario completada por el participante. La gravedad de los AE no solicitados podría calificarse de acuerdo con las directrices de la FDA. Todos los AE no solicitados deben tratarse como AE solicitados.

Los principios generales de graduación de las demás reacciones adversas (las anomalías clínicas que no estaban implicadas en la Tabla 1):

Grado 1 (leve) = Leve, sin interferencia con las actividades diarias

Grado 2 (moderado) = Moderado, con una leve interferencia con las actividades diarias

Grado 3 (grave) = Grave, con una significativa interferencia con las actividades diarias, necesita tratamiento

Grado 4 (Riesgo de vida potencial) = Emergencia u hospitalización

12.1.8 Resultado de los eventos

Los resultados de las reacciones/eventos adversos incluyen:

- Recuperación
- Aún sin recuperación
- Recuperación, pero con secuelas
- Muerte
- Pérdida de seguimiento

12.1.9 Documentación

Todos los AE que se produzcan dentro de los 21 días siguientes a la inmunización deben registrarse en la tarjeta de diario del paciente y en el formulario de reporte de AE.

Deben registrarse todos los SAE que se produzcan durante todo el período del ensayo, desde el momento en que cada participante firma el Formulario de Consentimiento Informado hasta la última visita de seguimiento, la visita de terminación prematura o la muerte, lo que ocurra primero.

12.2 Manejo de participantes con AE

Si los participantes desarrollaron reacciones o eventos adversos locales o sistémicos o eventos adversos serios, los investigadores deben proporcionar un tratamiento adecuado o una consulta médica para reducir o eliminar el sufrimiento. Los procedimientos médicos y los resultados deben registrarse con exactitud.

12.3 Reporte de AE

12.3.1 Investigador que reporta al patrocinador

Los AE de grado de gravedad ≥ 3 o los SAE, incluida la muerte por cualquier causa, que se produzcan durante este estudio, independientemente de que estén relacionados con los productos en investigación, deben reportarse inmediatamente (en un plazo de 24 horas a partir del momento en que el investigador o su asistente tengan conocimiento del evento) por teléfono y por correo electrónico a las CRO y al investigador principal. Una vez que la CRO reciba la notificación, deberá transferirla inmediatamente al patrocinador.

- Una notificación preliminar debe hacerse por teléfono y/o por correo electrónico al patrocinador o a la agencia responsable de reportar y contener la información mínima requerida:
 - Información de la persona que reporta,
 - Número de participante en el ensayo
 - Vacuna del estudio y fecha de inmunización
 - Descripción del evento que permita al CRO presentar un reporte que satisfaga los requisitos regulatorios de reporte.
- Severidad
- Evaluación de la causalidad por parte del investigador

Además del reporte inicial de 24 horas (notificación), debe enviarse a la CRO, por correo electrónico o por correo postal, un reporte SAE completo y separado dentro de las 48 horas siguientes al evento. El reporte final de SUSAR se entregará después de la evaluación del patrocinador. Todos los SAE se registrarán en la pantalla de seguridad del eCRF y en los documentos fuente. Contáctese con María Inés Figueroa, Monitora Médica (Correo electrónico: uam@huesped.org.ar) para el reporte de SAE y SUSAR.

12.3.2 Reporte a las autoridades regulatorias

12.3.2.1 Reporte de SUSAR a la autoridad competente

El patrocinador de un ensayo clínico realizado en Argentina debe notificar a cada SUSAR en cuestión de días:

- Eventos mortales o que ponen en peligro la vida (≤ 7 días).
- Otros eventos (≤ 15 días).

Las SUSAR deben remitirse en el formato ICH E2B a la ANMAT. Pueden enviarse otras preguntas relacionadas con la presentación de reportes a María Inés Figueroa, Monitora Médica (Correo electrónico: uam@huesped.org.ar).

12.3.2.2 Reporte de SUSAR al Comité de Ética que emite el dictamen único

El patrocinador de un ensayo clínico realizado en Argentina debe reportar cada SUSAR que se produzca en el ensayo clínico en cuestión al Comité de Ética que emite el dictamen único en un plazo de 14 días

El formato de presentación al Comité de Ética que emite el dictamen único no está definido. La presentación electrónica es posible, pero debe aceptarse previamente por el Comité de Ética correspondiente.

12.3.3 Reporte de información de seguimiento

Cualquier información relevante relativa a un SAE que esté disponible después de que se haya enviado el formulario inicial de reporte de SAE debe ser enviada al patrocinador dentro de las 24 hs.

El investigador también puede reportar al patrocinador cualquier evento posterior al ensayo. Dicho reporte debe ser considerado como un reporte de ensayo y requerirá una evaluación de causalidad por parte del investigador.

12.4 Evaluación de relación causal

Los investigadores adoptan el método de evaluación causal del sistema de la OMS [Evaluación de la causalidad de un evento adverso tras la inmunización (AE) 2ª edición].

La clasificación de causas específicas propuesta por la OMS se muestra en **Tabla 2**.

Tabla 2 Clasificación en la evaluación de la relación de causalidad

| Niveles | Definición |
|---------------------|--|
| Muy probable/cierto | Evento clínico con una relación cronológica próxima y biológicamente plausible con la administración de la vacuna y que no puede explicarse por una enfermedad concurrente u otros fármacos o sustancias químicas. |
| Probable | Evento clínico con un intervalo relativamente breve entre la vacunación y el evento y que es poco probable que se atribuya a una enfermedad concurrente o a otros fármacos o sustancias químicas. |
| Posible | Evento clínico con un intervalo relativamente breve entre la vacunación y el evento pero que podría también explicarse por una enfermedad concurrente u otros fármacos o sustancias químicas. |
| Improbable | Evento clínico con una relación cronológica con la administración de la vacuna que hace improbable la conexión causal, pero que podría explicarse de forma plausible por una enfermedad subyacente u otros fármacos o sustancias químicas. |
| No relacionado | Evento clínico con una relación cronológica, biológicamente incompatible con la administración de la vacuna y que podría explicarse por una enfermedad subyacente u otros fármacos o sustancias químicas. |
| Inclasificable | Evento clínico con información insuficiente para permitir la evaluación e identificación de la causa. |

En el caso de los AE solicitados que se consideran de reactividad rutinaria recogidos en los diarios (por ejemplo, reacciones solicitadas en el lugar de la inyección en los 7 días posteriores a la vacunación, fiebre en los 7 días posteriores a la vacunación, etc.) no se realizan evaluaciones específicas de causalidad.

13 MONITOREO DEL ENSAYO

13.1 Plan general de monitoreo

El monitoreo del estudio se realizará de acuerdo con los SOP pertinentes y las regulaciones locales. Se enviará una carta de confirmación al centro antes de cada visita. Después de cada visita, el asociado de investigación clínica (CRA) completará el reporte de monitoreo pertinente. Se debatirán los puntos de interés encontrados durante un monitoreo intermedio con el Investigador Principal (PI) y/o el personal pertinente (p. ej., subinvestigador, coordinador del estudio) y se incluirán en el reporte de monitoreo, donde se hará constar la resolución. Se deberá enviar una carta de seguimiento (FU) al PI dentro de los cinco días hábiles posteriores a la visita, y allí se resumirán las actividades durante la misma, la resolución de los puntos de acción observados previamente y cualquier asunto nuevo o pendiente que requiera resolución.

En cuanto a la frecuencia de la visita de monitoreo, tras el inicio del ensayo, la primera visita de monitoreo en curso debe producirse en los dos (2) días laborables siguientes al enrolamiento del primer sujeto incluido en el estudio.

Las visitas de monitoreo de rutina se programarán al menos cada 4 semanas.

Se llevará a cabo una visita no programada si el centro presenta un PD importante continuo o cualquier otro evento significativo (por ejemplo, SAE, mala conducta, incumplimiento grave, etc.).

La visita de monitoreo final de rutina debe realizarse antes del bloqueo de la base de datos.

La visita de cierre se llevará a cabo después del bloqueo de la base de datos, a menos que la participación del centro finalice prematuramente por incumplimiento o por cualquier otra razón aprobada por el Patrocinador.

El monitor puede realizar monitoreo y la SDV en forma remota en un lugar que no sea los centros donde se lleva a cabo la investigación clínica con el fin de promover un menor énfasis de monitoreo en los centros durante este período de pandemia, como situación excepcional. Existen diferentes métodos sobre cómo realizar el monitoreo remoto. Puede implicar una SDV remota en donde el personal del centro cargue los documentos fuente a un portal seguro y encriptado según la ley de privacidad del país y el título 21, parte 11, del Código de Disposiciones Federales de Estados Unidos (CFR), si corresponde, o el uso de tecnología, es decir, reuniones por teleconferencia que permitan un monitoreo para verificar los datos de manera remota. Cualquiera sea el método elegido por el centro, debe evaluarse cuidadosamente la seguridad de la plataforma, y el método de monitoreo debe ser aceptado/aprobado por el comité de ética y/o la autoridad local, según corresponda. La plataforma recomendada para los documentos fuente sería: Veeva SiteVault free. La información de validación del sistema de la plataforma gratis Veeva SiteVault se encuentra disponible aquí: https://sites.veevavault.help/gr/validation_docs/. La cuenta pertenece íntegramente y es controlada por el personal del centro, quien es responsable de dar acceso al monitor que estará realizando el monitoreo en sus centros.

14 GESTIÓN DE LOS DATOS

14.1 Documentos y datos fuente

14.1.1 Documentos fuente

La finalidad de los documentos fuente es registrar la existencia del participante y corroborar la integridad de los datos recopilados en el ensayo. El investigador debe mantener los documentos fuente del ensayo exactos, completos, legibles y actualizados.

Ejemplos de documentos fuente son: registro de selección de participantes, reportes de medidas de laboratorio, registro de enrolamiento, tarjetas de diario de los participantes, registros hospitalarios, formularios de consentimiento informado, formularios de dispensación y conciliación de la investigación, expediente y registros de participantes guardados en la farmacia o en los laboratorios, correo y cartas certificadas.

14.1.2 Datos fuente

Los datos fuente son aquellos que figuran en los documentos fuente (originales o copias certificadas). El investigador es responsable de la exactitud y la exhaustividad de los datos consignados en los documentos fuente. En este ensayo se utiliza el CED (captura electrónica de datos) para la recopilación de datos clínicos. Los datos recopilados por el sistema CED derivan de los documentos fuente y deben ser consistentes con éstos, y cualquier discrepancia debe explicarse. Los investigadores deben realizar la firma electrónica de los datos en el sistema CED.

Para documentos en papel. Los datos incorrectos deben tacharse con una sola línea, rubricados con iniciales y fechados. No se utilizará líquido corrector o métodos correctivos similares que enmascaren los datos originales. Estas normas también se aplican a la cumplimentación de los formularios de reporte de SAE, y de los ICF.

Plan de monitoreo:

En cuanto a la frecuencia de la visita de monitoreo, tras el inicio del ensayo, la primera visita de monitoreo en curso debe producirse en los dos (2) días laborables siguientes al enrolamiento del primer sujeto en el estudio.

Se programarán las visitas de monitoreo de rutina al menos cada 4 semanas.

Se realizará una Visita no programa si el centro incurre en un desvío del protocolo (PD, por sus siglas en inglés) continuo e importante.

La visita de monitoreo final debe realizarse antes del bloqueo de la base de datos.

Se realizará la visita de cierre después del bloqueo de la base de datos a menos que la participación del centro finalice prematuramente por incumplimiento.

El monitor puede realizar monitoreo y la SDV en forma remota en un lugar que no sea los centros donde se lleva a cabo la investigación clínica con el fin de promover un menor énfasis de monitoreo en los centros durante este período de pandemia. Existen diferentes métodos sobre cómo realizar el monitoreo remoto. Puede implicar una SDV remota en donde el personal del centro cargue los documentos fuente a un portal seguro y encriptado según la ley de privacidad del país y el título 21, parte 11, del Código de Disposiciones Federales

de Estados Unidos (CFR, por sus siglas en inglés) o el uso de tecnología, es decir, reuniones por teleconferencia que permitan un monitoreo para verificar los datos de manera remota. Cualquiera sea el método elegido por el centro, debe evaluarse bien la seguridad de la plataforma, y la autoridad local debe aprobar el método de monitoreo, según corresponda. La plataforma recomendada para los documentos fuente sería: Veeva SiteVault free. La información de validación del sistema de la plataforma gratis Veeva SiteVault se encuentra disponible aquí: https://sites.veevavault.help/gr/validation_docs/. La cuenta pertenece íntegramente y es controlada por el personal del centro, quien es responsable de dar acceso al monitor que estará realizando el monitoreo en sus centros.

En el Plan de Monitoreo se incluyen mayores detalles sobre las actividades de monitoreo.

14.2 Gestión de datos clínicos y responsabilidades

Los investigadores/los CRC deben introducir los datos en el sistema CED. El CED se utiliza para recopilar datos en los ensayos clínicos, y los datos del CED deben ser claros, precisos e intactos. Sólo los Investigadores\CRC autorizados responden a las consultas del CRA, el DM y el sistema CED (consultas generadas de acuerdo con los controles de edición). Después de responder a una consulta, los datos se actualizan, pero los datos iniciales continúan almacenados en el sistema CED y pueden revisarse.

De acuerdo con los requisitos del proyecto, la recopilación de datos, la toma de muestras biológicas y el examen deben realizarse dentro de la ventana de visita, los documentos y registros originales deben completarse y los resultados del examen también deben introducirse oportunamente en el CED.

Los auditores deben realizar auditorías periódicas y esporádicas de los registros de datos hasta que se completen todos los eCRF, y deben verificar cuidadosamente los números de los participantes, los datos de cada eCRF y las firmas electrónicas de los investigadores. El contenido principal de las auditorías debe centrarse en el consentimiento informado y firmado, la selección de voluntarios en el grupo, la vacunación, la gestión de la vacuna en investigación, la vigilancia de la seguridad y la inmunogenicidad de la recolección y conservación de especímenes. La consistencia entre los datos en el CED y los datos originales es el énfasis de las auditorías.

14.3 Diseño de eCRF e ingreso de datos

14.3.1 Diseño de eCRF

El administrador del CED es responsable por el diseño del eCRF. El diseño del eCRF incluye tablas electrónicas y controles de edición.

- Tablas electrónicas para recopilación de datos
- Realizar controles de edición para hacer la validación de datos cuando los investigadores/CRC se encuentren ingresando datos.

14.3.2 Ingreso de datos

Los investigadores/CRC deben realizar el ingreso de datos en el sistema CED y responder a las consultas. El CRA, el DM y el sistema CED publican las consultas (consultas generadas de acuerdo con los controles de edición). Después de responder a una consulta, los datos se actualizan, pero los datos iniciales continúan almacenados en el sistema CED y pueden revisarse. Cuando los investigadores hayan respondido a todas las consultas en el sistema CED, los datos se congelarán y el ingreso de datos habrá terminado.

14.4 Revisión y bloqueo de datos

Es necesario revisar los datos antes del análisis estadístico. El objetivo de la revisión de los datos es determinar la población que se analizará según los criterios de evaluación, incluyendo el conjunto de análisis completo (FAS) bajo el principio de ITT (análisis por intención de tratar), el conjunto por protocolo (PPS) y los conjuntos de datos de análisis de seguridad, la confirmación del desvío del proyecto y otras influencias en la base de datos. Si no hay más problemas de datos en el CED, los datos se bloquearán después de la revisión.

15 CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

Después de que el último sujeto haya completado todas las visitas requeridas, se haya completado el ingreso en la base de datos, se haya terminado la revisión ciega de los datos y se haya bloqueado la base de datos, el estadístico del ensayo realizará el análisis final.

El análisis estadístico de este ensayo se realizará como se describe y resume en el protocolo. Los detalles completos de los análisis estadísticos previstos se describirán en el plan de análisis estadístico (SAP). Se proveerán las estadísticas de las pruebas y los correspondientes valores p .

15.1 Hipótesis estadísticas para objetivos exploratorios

Hipótesis nula (H_0): Límite inferior de 95% IC de $GMT_A/GMT_B \leq \Delta$

Hipótesis alternativa (H_1): Límite inferior de 95% IC de $GMT_A/GMT_B > \Delta$

El límite de no inferioridad se eligió como $\Delta = 0,5 \cdot GMT_A$ significa GMT del Grupo A (1ª dosis de Sputnik V más Ad5-nCoV) y GMT_B significa GMT del Grupo B (2 dosis de Sputnik V). Para evaluar esta hipótesis se utiliza la relación de los GMT del anticuerpo neutralizante del SARS-CoV-2 en los participantes que recibieron previamente la primera dosis de Sputnik V el día 21 después de la vacunación de Ad5-nCoV y la segunda dosis de Sputnik V. Se establece el error tipo I en 2,5%.

15.2 Plan estadístico

15.2.1 Determinación del tamaño de la muestra

Para los cálculos, el valor crítico α se fijó en 2,5% (comparación unilateral) y la potencia en el 90%. Si la relación valor de prueba/referencia de los anticuerpos neutralizantes = 1 con un margen de no inferioridad de 0,5 (fijando la desviación estándar en 0,63), se presume que hay que enrolar a unos 100 sujetos para cada grupo. Además, se seleccionarán 45 participantes del Grupo A (con el fin de entrar en el subgrupo de inmunogenicidad para el análisis de la respuesta inmunitaria celular. De acuerdo con lo anterior, teniendo en cuenta los sujetos adicionales para compensar alrededor del 10% de abandonos, el tamaño de la muestra del Grupo A está diseñado para ser de 450, y para el Grupo B es de 200.

15.3 Conjunto de datos para los análisis

15.3.1 Conjunto de datos para la evaluación de seguridad

Conjunto de datos para evaluación de seguridad (SS): Todos los sujetos que reciban la vacunación después de la aleatorización deberán someterse a una evaluación de seguridad. Los datos que violaron el protocolo no deben eliminarse.

15.3.2 Conjunto de datos para la evaluación de inmunogenicidad

Conjunto de datos para evaluación de inmunogenicidad:

Conjunto de datos para análisis completo (FAS): El FAS es una población ideal de sujetos determinada según el principio de ITT (análisis intencional). Todos los sujetos enrolados y vacunados se incluyen en el conjunto de FAS, independientemente de si tienen un nivel de anticuerpos del VIH basal positivo o no. Violó seriamente el plan de pruebas.

Conjunto según protocolo (PPS): Es un subconjunto de FAS. Los sujetos de este conjunto de datos se ajustan más al plan, no tienen violaciones importantes del protocolo durante el período del estudio y todos cumplen con los criterios de inclusión/exclusión.

En este experimento, el conjunto por protocolo (PPS) se utilizará como conjunto de análisis principal. Sin embargo, el FAS debe analizarse al mismo tiempo. Cualquier inconsistencia entre los resultados de los análisis FAS y PPS debe tratarse en el reporte.

15.4 Análisis estadísticos

15.4.1 Enfoque general

En el proceso de análisis estadístico, primero se comprueba la cantidad de casos completados y abandonos. Después se analizan los datos demográficos y las características basales de cada grupo de casos en el momento de la selección para examinar la comparabilidad entre los grupos. La evaluación de los efectos de la vacuna

incluye la determinación de los puntos finales evaluatorios, y la comparación de los efectos entre los grupos. La evaluación de seguridad incluye las estadísticas de las reacciones/eventos adversos clínicos.

Criterios para los casos excluidos: los que no cumplen los criterios de los casos seleccionados; los que no hacen un seguimiento con datos e información después de la vacunación; los que tienen graves carencias de información y datos después de la aleatorización; el sujeto cumple los criterios de retiro, pero no se retiró; el sujeto acepta una vacunación errónea o una dosis incorrecta.

El análisis de seguridad en este ensayo es principalmente un análisis descriptivo de la incidencia de reacciones adversas/eventos adversos. Se utilizará la prueba χ^2 para la comparación entre grupos, y la prueba exacta de Fisher se utilizaría si fuera necesario. En el análisis de inmunogenicidad, el nivel de anticuerpos requiere una transformación logarítmica, que debe expresarse en términos de GMT, desviación estándar, mediana, máximo y mínimo, e intervalo de confianza del 95%. Se utilizó la comparación de los índices de clasificación entre grupos, tal como la prueba de χ^2 de la tasa de conversión positiva de anticuerpos, y cuando fuera necesario se utilizaría la prueba exacta de Fisher.

Los títulos de anticuerpos neutralizantes tras cada vacuna se analizarán calculando sus medias geométricas e intervalos de confianza del 95%. Se empleará una prueba t modificada de una cola para evaluar la no inferioridad de las vacunas de prueba y de referencia.

En un subconjunto de 45 participantes, se evaluará la respuesta de las células T en los individuos vacunados mediante la plataforma COVID-T. Esta estrategia consiste en la purificación de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) a partir de sangre completa de individuos vacunados, el cultivo con péptidos específicos (S-S1/N-M) derivados de la proteína Spike del SARS-CoV-2 en diferentes periodos de tiempo y el posterior análisis de los marcadores de superficie celular y las citocinas intracelulares mediante citometría de flujo. Estos datos se integran finalmente en un coeficiente de activación utilizando controles negativos y positivos adecuados de activación de células T. Se estudiará esto en el día 0, día 21, mes 3, y mes 6 después de la vacunación.

15.4.2 Métodos para el análisis de seguridad

Los eventos adversos se codificarán utilizando el diccionario MedDRA. El análisis de los eventos adversos se basará en los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) que ocurrieron después de la vacunación. El TEAE se define como un evento adverso que ocurre durante la vacunación o que empeora durante la misma en comparación con la situación anterior a la vacunación. La incidencia de los TEAE se describirá en términos de clasificación de órganos del sistema (SOC) y término preferido (PT). Al mismo tiempo, se proporciona un resumen similar y una lista de eventos adversos serios (SAE) y eventos adversos que condujeron a la interrupción del estudio.

1. Incidencia de las AR solicitadas dentro de los 7 días posteriores a la vacunación de Ad5-nCoV.
2. Evaluar la incidencia de los eventos adversos (AE) no solicitados dentro de los 21 días posteriores a la vacunación de Ad5-nCoV.
3. Incidencia de los eventos adversos serios (SAE) dentro de los 6 meses posteriores a la vacunación de Ad5-nCoV.

15.4.3 Métodos de análisis de inmunogenicidad

1. GMT del anticuerpo neutralizante del SARS-CoV-2 en el día 21, mes 3 y mes 6 después de la vacunación de Ad5-nCoV.
2. GMT del anticuerpo del S-RBD en el día 21, mes 3 y mes 6 después de la vacunación de Ad5-nCoV.

15.4.4 Análisis exploratorio

1. GMT del anticuerpo neutralizante del SARS-CoV-2 en el día 21 después de la vacunación de Ad5-nCoV y la 2ª dosis de Sputnik V.
2. La respuesta específica de las células T del SARS-CoV-2 se estudia mediante citometría de flujo, evaluando la expresión de marcadores de activación en las células T CD4+ y CD8+. Se estudiará la expresión de CD40L (CD154) y la producción de interferón γ (IFN- γ), interleucina-2 (IL-2) y factor de necrosis tumoral (TNF- α).

15.4.5 Estadísticas descriptivas basales

Las características demográficas y basales se resumirán en general y luego por grupo de tratamiento utilizando estadísticas descriptivas apropiadas. Los datos continuos se resumirán utilizando cantidad de observaciones, media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo. Los datos categóricos se resumirán utilizando recuentos de frecuencia y porcentajes. Se reportarán los intervalos de confianza del 95%, pero no se realizarán pruebas de hipótesis estadísticas. Los resultados se presentarán para todos los participantes.

Los datos demográficos incluyen: el enrolamiento y la finalización de la visita (falta de selección, violación del plan); la cantidad de personas que entran en cada conjunto de datos y la distribución por edad y género de cada grupo.

Las características basales incluyen: la distribución de anticuerpos de cada grupo y la evaluación total de inmunogenicidad antes de la inmunidad.

15.4.6 Organización del análisis

1. El primer análisis estadístico por etapas se llevará a cabo tras finalizar la revisión de los datos de seguridad e inmunogenicidad 21 días después de la vacunación de Ad5-nCoV.
2. El análisis estadístico final se llevará a cabo después de terminar toda la evaluación de seguridad e inmunogenicidad según el protocolo.

16 GARANTÍA DE CALIDAD

16.1 Control de calidad de la vacuna en investigación

Las vacunas en investigación deben gestionarse de forma específica. El sistema de gestión y registro de vacunas debe estar disponible del patrocinador al investigador y aceptar la supervisión del monitor. La

cantidad de vacunas, las personas vacunadas, las cantidades restantes y la cantidad de daños recibidos deben registrarse en el registro de trabajo.

El patrocinador enviará las vacunas en investigación al centro de los investigadores a través de una empresa de transporte calificada. En este estudio, si los investigadores encuentran algún daño en la vacuna o el material a granel no puede ser agitado para disolverse, las vacunas en investigación serán restauradas sin uso. Si el proceso de transporte y conservación en el sistema de cadena de frío está dañado, la vacuna no debe utilizarse. Deben almacenarse por separado y estar claramente marcadas y ser devueltas al patrocinador por la persona responsable de la gestión. Los investigadores deben firmar el recibo de transferencia de vacunas para confirmar todas las vacunas recibidas. En el recibo se indicará brevemente la información de la vacuna recibida, incluida la cantidad, el envase y el sistema de cadena de frío.

Al final del estudio, los investigadores revisarán todas las vacunas y envases restantes y los enviarán de regreso a los patrocinadores. La cantidad total de vacunas, usadas, sin usar o dañadas, debe documentarse y ser consistente con los participantes proporcionados. Caso contrario, los investigadores deben proporcionar una descripción.

16.2 Auditoría del ensayo y los datos

16.2.1 Archivos originales

Los datos originales incluyen los datos demográficos de los participantes, resultados de averiguación de historia clínica, resultados de los exámenes, resultados de las pruebas de laboratorio, registros de inmunización de las vacunas, registros de sangrado, medicación combinada, eventos/reacciones adversas con su tratamiento y resultado, etc. Toda la información se registrará en la historia clínica original y se guardará en una sala especial. Los datos originales se archivarán en el centro de investigación, y es la base de la autenticidad e integridad de los datos.

El registro de visitas y otros registros originales deben completarse cuidadosamente, con precisión y de inmediato por los investigadores. Todos los datos brutos deben recopilarse en el registro de inoculación y visita. Los registros en bruto incluyen los siguientes datos básicos:

- Elementos de los experimentos, número de participantes, codificación aleatoria de participantes,
- Datos demográficos,
- Criterios de inclusión y exclusión,
- Resultados del examen físico,
- Resultados de las pruebas de laboratorio (incluida la inmunología),
- Registro de vacunación,
- Fecha de la visita y fecha de finalización del ensayo clínico,
- Eventos y reacciones adversas y su tratamiento y resultado,
- Registro de extracción de sangre,

- Tratamiento farmacológico concomitante, tratamiento médico y otras vacunas.

16.2.2 eCRF

Los datos de los eCRF de cada participante se guardan en el sistema CED. Los patrocinadores e investigadores tienen derecho a revisar y descargar los datos en el sistema CED. Sólo los investigadores y el personal autorizado tienen derecho a entrar en el sistema CED. Durante el ensayo, los participantes completan la investigación o se retiran, los investigadores deben revisar los datos de los participantes en el sistema CED y presentar las firmas electrónicas en los eCRF de datos precisos. La causa de la terminación prematura debe registrarse en los eCRF.

La situación de cada etapa de los participantes debe reflejarse en los eCRF durante el ensayo. Los nombres de los participantes no pueden aparecer en los eCRF ni en ninguna otra parte del sistema CED, sino que se puede utilizar el código apropiado o los nombres en iniciales. Todos los datos de los eCRF provienen de los datos brutos y serán consistentes con los datos originales. Todos los datos registrados en los eCRFs deben ser también registrados en los datos originales.

16.2.3 Almacenamiento de archivos

Los documentos escritos deben emitirse después de modificarse por los patrocinadores, investigadores y otras partes relevantes sobre las reuniones de los ensayos clínicos, el protocolo, el consentimiento informado y todos los datos originales. Todos sus documentos de acuerdo se copiarán en dos archivos y se guardarán respectivamente. Todos los archivos o sus copias relacionadas con el ensayo clínico se entregarán a los patrocinadores.

La conservación de los datos de ensayos clínicos debe ajustarse a las GCP. Los investigadores deben guardar los datos al menos 5 años después del final de los ensayos clínicos, mientras que los datos de ensayos clínicos deben conservarse permanentemente por los patrocinadores.

16.2.4 Control de calidad de la muestra biológica

Las muestras de suero para la detección de anticuerpos deben recolectarse dentro de las 5 horas siguientes a la centrifugación con una tasa de hemólisis del suero inferior al 2% y una tasa de error inferior al 1%.

Las muestras de suero utilizadas para otras detecciones se recolectan, procesan y conservan en estricta conformidad con los requisitos de los SOP.

16.3 Procedimiento para las modificaciones del protocolo

No se permitirán cambios en el protocolo del estudio a menos que sean aprobados por los patrocinadores. Esto no se aplica a los cambios realizados para reducir las molestias o evitar el riesgo para los participantes en el estudio. Además, en caso de emergencia médica, los investigadores realizarán los procedimientos médicos que se consideren apropiados desde el punto de vista médico. El investigador principal debe reportar al patrocinador todos estos sucesos.

Se requiere la aprobación por escrito del IRB de las enmiendas al protocolo antes de su implementación, excepto cuando lo permitan todos los requisitos regulatorios aplicables. Los cambios administrativos y las enmiendas no sometidas a aprobación se presentan al IRB sólo para información. Los centros participantes

adherirán a toda enmienda o cambio administrativo al protocolo, y dicha modificación se aplicará a todos los participantes. La presentación de las enmiendas al protocolo ante las agencias regulatorias se realizará de conformidad con los requisitos regulatorios locales. Cuando se requiera la presentación ante la autoridad regulatoria local, el momento de la presentación en relación con la presentación o la aprobación del IRB y si la autoridad proporcionará o no su aprobación u opinión favorable sobre la enmienda antes de que pueda ser implementada, dependerá de los requisitos regulatorios locales.

17 CONSIDERACIONES ÉTICAS

17.1 Declaración de Helsinki

Los investigadores del estudio se asegurarán de que este estudio se lleve a cabo de acuerdo con los principios de la última revisión de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil, octubre de 2013).

17.2 Directrices de la ICH sobre Buenas Prácticas Clínicas (GCP)

Los investigadores del estudio se asegurarán de que éste se lleve a cabo de plena conformidad con las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) de la ICH y los requisitos regulatorios locales.

17.3 Revisión ética

El investigador es responsable de obtener la aprobación por escrito del protocolo de estudio clínico (incluidas todas las enmiendas sustanciales del protocolo), el formulario de consentimiento informado de los participantes por escrito, las actualizaciones del consentimiento informado, los procedimientos de reclutamiento de participantes (por ejemplo, anuncios) y cualquier otra información escrita que deba proporcionarse a los participantes por parte de un IRB que cumpla con los requisitos regulatorios locales. Toda enmienda requerirá la aprobación del IRB.

La única circunstancia en la que se puede iniciar una enmienda antes de la aprobación del IRB es cuando el cambio es necesario a fin de eliminar aparentes peligros inmediatos para los participantes. En ese caso, el investigador debe notificarlo por escrito al Comité de Revisión Institucional y al patrocinador inmediatamente después de su implementación.

El investigador enviará una notificación final del estudio al IRB en un plazo de 90 días tras la finalización del estudio o, en caso de terminación prematura del estudio, en un plazo de 15 días. El investigador proporcionará a la CRO copias de todos los reportes del estado del estudio clínico (incluida la terminación).

17.4 Consentimiento informado

El patrocinador preparará un modelo de formulario de consentimiento informado (ICF) que incorporará los elementos requeridos por las GCP de la ICH y el patrocinador. Aunque se recomienda enfáticamente que se siga este modelo de ICF lo más fielmente posible, los requisitos de consentimiento informado que se dan en este documento no pretenden adelantarse a ninguna normativa local que exija la divulgación de información adicional para que el consentimiento informado sea legalmente efectivo. El juicio clínico, la normativa y los requisitos locales deben guiar la estructura y el contenido finales de la versión local del ICF.

El investigador tiene la responsabilidad final de la presentación final del ICF, respetando los requisitos obligatorios de las regulaciones locales. El ICF generado por el investigador con la asistencia del representante del patrocinador debe ser aceptable para el Patrocinador y aprobarse (junto con el protocolo, y cualquier otra documentación necesaria) por el IRB/IEC.

17.5 Beneficios y riesgos para el participante

Los beneficios para el participante incluyen la atención médica adicional que recibirá, con controles físicos basales y periódicos, análisis de orina (sólo para mujeres en edad fértil), prueba del VIH, prueba de COVID-19, así como la satisfacción que puede resultar de participar en un proyecto que podría llevar a proteger a muchas personas de una enfermedad intratable y a menudo mortal.

Los riesgos para el participante son los posibles efectos secundarios de la vacuna, descritos anteriormente en la Sección 4.6.1, así como el dolor y los hematomas que pueden producirse como consecuencia de las extracciones de sangre descritas anteriormente.

17.6 Confidencialidad

El patrocinador, los investigadores, el comité de ética (IEC) o los representantes de la dirección autorizada como la EMA o NMPA tienen derecho a acceder a los datos del ensayo clínico, pero el contenido relevante no puede ser utilizado para ningún otro ensayo clínico ni divulgado a ninguna otra persona o entidad.

Los investigadores deben firmar un acuerdo de confidencialidad para verificar que conocen y están de acuerdo con que la información de esta investigación sea confidencial.

Los investigadores y otros profesionales de la investigación deben mantener la confidencialidad de toda la información proporcionada por los patrocinadores y de todos los datos/información generados en el centro de investigación (excepto los registros médicos de los participantes). Esta información y datos no pueden utilizarse para ningún otro fin fuera de este estudio. Esta restricción no se aplica a: (1) la información de la investigación que es pública pero no debido a la violación de los investigadores; (2) la información de la investigación que se publica para el IRB/IEC con el fin de evaluar; (3) proporcionar asistencia médica adecuada que conduce a la divulgación de información; o (4) los resultados de la investigación publicados después de que el patrocinador haya autorizado. Si los términos de confidencialidad del contrato escrito de este estudio deben compensarse con esta declaración, se procesan por la prevalencia de esta declaración.

17.7 Conflicto de interés del investigador

El investigador actúa como jefe e investigador principal de los ensayos de vacunas realizados en nombre de la Fundación Huésped. CanSino Biologics Inc. otorga el uso de Ad5-nCoV.

18 POLÍTICA DE PUBLICACIÓN E INTERCAMBIO DE DATOS

18.1 Política de publicación e intercambio de datos

Este estudio se llevará a cabo de acuerdo con las siguientes políticas de publicación e intercambio de datos y la regulación de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica). Se registrará este ensayo en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

18.2 Política sobre conflictos de interés

La ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) cuida que sus expertos científicos, su personal y su Consejo de Administración no tengan intereses económicos o de otro tipo que puedan afectar su imparcialidad. El Organismo tiene políticas separadas para estos grupos. Este estudio se llevará a cabo de acuerdo con la política del Organismo sobre el manejo de intereses contrapuestos de los miembros de los comités científicos y de los expertos, y el manejo de intereses contrapuestos de los miembros del Consejo de Administración y el procedimiento de abuso de confianza.

18.3 Otras consideraciones

Todos los datos/información generados en el centro de investigación (excepto los registros médicos de los participantes) pertenecen a los patrocinadores y a CanSino Biologics Inc. Si los términos de confidencialidad del contrato escrito de este estudio deben compensarse con esta declaración, se procesan por la prevalencia de esta declaración.

Antes de que los resultados de la investigación se presenten, se enseñen o se hagan públicos de otra forma (lo que se denomina colectivamente "publicación"), se debe presentar una copia del contenido a los patrocinadores para obtener la aprobación por escrito, y los resultados podrán publicarse. La información confidencial y los datos personales de los participantes (como el nombre o las iniciales) no pueden incluirse en los resultados de la investigación.

19 FINANCIAMIENTO Y SEGUROS

19.1 Compensación a los participantes en el ensayo

Al paciente se le reembolsarán los gastos razonables de transporte de superficie, que ofrecerán los centros de investigación. Todas las visitas del estudio y los ensayos relacionados serán financiados por el estudio, sin cargo alguno para los participantes o sus coberturas de salud.

19.2 Seguro para los participantes en el ensayo

Todas las partes implicadas en la realización del ensayo firmarán un acuerdo, si procede. El patrocinador proporciona una cobertura de seguro adecuada para todos los participantes que se incluyan en el ensayo.



GOBIERNO DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES
2022 - Año del bicentenario del Banco de la Provincia de Buenos Aires

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ANEXO A Protocolo Contrato Ensayo Clínico Vacuna Recombinante Ad5-nCoV

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 60 pagina/s.