



**MINISTERIO PÚBLICO**  
**FISCALÍA DE LA NACIÓN**

ÁREA DE ENRIQUECIMIENTO ILÍCITO Y  
DENUNCIAS CONSTITUCIONALES

**CARPETA FISCAL**

N° 21-2021

DENUNCIADO(S) :

ANEXO 3

DELITO :

TOMO XVI

AGRAVIADO :

20

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<del>NO</del>
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<del>NO</del>
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<del>NO</del>
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<del>NO</del>
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<del>NO</del>
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<del>NO</del>
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el T.U.O. de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: LITMAN EDINSON MALCA PAZ

CARGO QUE OCUPA: TEC. FARMACIA

DNI N° 41759633

FECHA: 16-02-2021

FIRMA: [Firma]

### DECLARACIÓN JURADA

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Luis Alberto Raymondi Secura

CARGO QUE OCUPA: AUX. AGROPECUARIO

DNI N° 43609205

FECHA: 17-02-21

FIRMA: [Firma manuscrita]

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<del>NO</del>
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<del>NO</del>
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<del>NO</del>
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<del>NO</del>
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<del>NO</del>
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<del>NO</del>
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Victo y Martin Palomino Alarcón

CARGO QUE OCUPA: Auxiliar

DNI N° 06933533

FECHA: 17-02-2021

FIRMA: Victo Palomino

### DECLARACIÓN JURADA

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Enrique Elias Uulmana Rodriguez

CARGO QUE OCUPA: AUX. SALUD PUBLICA

DNI N° 45133756

FECHA: 17-02-2021

FIRMA: 

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: MANUEL CARLOS AGUIA GONZALEZ

CARGO QUE OCUPA: AUXILIAR SALUD PUBLICA

DNI N° 43618843

FECHA: 17-02-2021

FIRMA 

### DECLARACIÓN JURADA

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: JESSICA LUZ GARAYAR HERNANDEZ

CARGO QUE OCUPA: MEDICO VETERINARIO

DNI N° 43721434

FECHA: 17-02-2021

FIRMA: 

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: RICARDO RUCIÑO RIVERA RODRIGUEZ

CARGO QUE OCUPA: Médico Veterinario

DNI N° 10553565

FECHA: 17-02-21

FIRMA .....

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Jose Luis Soto Gomez  
 CARGO QUE OCUPA: FOX-AGROPECUARIO  
 DNI N°: 10634574  
 FECHA: 16/02/21  
 FIRMA: [Firma manuscrita]

**DECLARACIÓN JURADA**

**00003383**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: GUSTAVO Luis Saldeón Mercado

CARGO QUE OCUPA: AVALIAR Laboratorio

DNI N° 4724652

FECHA: 10-02-21

FIRMA: 

### DECLARACIÓN JURADA

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<del>NO</del>
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<del>NO</del>
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<del>NO</del>
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<del>NO</del>
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<del>NO</del>
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<del>NO</del>
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Freddy Maximo Marroquin Quijada

CARGO QUE OCUPA: Técnico de Laboratorio

DNI N° 06764581

FECHA: 17-02-2021


FIRMA: [Firma manuscrita]

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Daniel Enrique Canebo Perez  
 CARGO QUE OCUPA: Auxiliar de Laboratorio  
 DNI N° 42525652  
 FECHA: 16/02/2021  
 FIRMA: 

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: JUSTENIANO ALANSON SALAZAR

CARGO QUE OCUPA: AUXILIAR DE LAB.

DNI N° 15358817

FECHA: 16-02-21

FIRMA: 

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<del>NO</del>
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<del>NO</del>
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<del>NO</del>
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<del>NO</del>
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<del>NO</del>
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<del>NO</del>
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Jorge Ruiz Alarcón

CARGO QUE OCUPA: Coordinador del Bioterrio y el LUB-CNPS

DNI N° 21569734

FECHA: 16-03-2021

FIRMA: *Jorge Ruiz*

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<del>NO</del>
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<del>NO</del>
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<del>NO</del>
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<del>NO</del>
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<del>NO</del>
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<del>NO</del>
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Moises Aguila Guia

CARGO QUE OCUPA: Auxiliar de Laboratorio - Volver Virales

DNI N° 10432569

FECHA: 17-02-2021

FIRMA: 

DECLARACIÓN JURADA

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Soledad Lazano Daza

CARGO QUE OCUPA: Tecnico

DNI N° 08891600

FECHA: 17-02-21

FIRMA: Soledad Lazano Daza

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<del>NO</del>
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<del>NO</del>
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<del>NO</del>
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<del>NO</del>
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<del>NO</del>
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<del>NO</del>
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: MOISES PORTUCARRERO MORENO

CARGO QUE OCUPA: AUXILIAR DE LS.

DNI N° 08961648

FECHA: 17-02-2021

FIRMA: 

DECLARACIÓN JURADA

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<del>NO</del>
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<del>NO</del>
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<del>NO</del>
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<del>NO</del>
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<del>NO</del>
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<del>NO</del>
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		


Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el T.U.O de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Jaqueline Monica Huerta Melchor

CARGO QUE OCUPA: Auxiliar de Laboratorio

DNI N° 09721617

FECHA: 17/02/21

FIRMA: 

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	NO X
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	NO X
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	NO X
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	NO X
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	NO X
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	NO X
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Cesar Rosales Hernández

CARGO QUE OCUPA: Auxiliar de Laboratorio

DNI N° 09683620

FECHA: 17-02-21

FIRMA: C. Rosales H.

## DECLARACIÓN JURADA

00003388

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: IVAN RAÚL SÁNCHEZ CARRASCO

CARGO QUE OCUPA: AUXILIAR DE LABORATORIO

DNI N° 10810972

FECHA: 17-12-21

FIRMA: 

### DECLARACIÓN JURADA

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<del>NO</del>
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<del>NO</del>
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<del>NO</del>
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<del>NO</del>
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<del>NO</del>
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<del>NO</del>
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el T.U.O. de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Maribel Carla Osorio Pariona

CARGO QUE OCUPA: Auxiliar administrativo - L.V.V.

DNI N° 44608036

FECHA: 17-02-2021

FIRMA: Maribel O

**DECLARACIÓN JURADA**

• C0003389

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Ydanda Araceli Meneses Silva

CARGO QUE OCUPA: Técnico de Laboratorio del LW.

DNI N° 42229034

FECHA: 17-02-2021

FIRMA: [Firma]

DECLARACIÓN JURADA

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

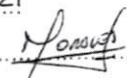
Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: JACKELINE JULIA MORALES TARAZONA

CARGO QUE OCUPA: MEDICO VETERINARIO EN EL LABORATORIO DE VACUNAS VIRALES

DNI N° 41423060

FECHA: 17-02-21

FIRMA: 

00003390

## DECLARACIÓN JURADA

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/>
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/>
4. De ser afirmativa la pregunta 1, Indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/>
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/>
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/>
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/>
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el T.U.O. de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: ROQUE RAMON FERNANDEZ VERA .....

CARGO QUE OCUPA : MEDICO VETERINARIO .....

DNI N° .25814796.....

FECHA: 17-02-2021.....

FIRMA



ROQUE RAMON FERNANDEZ VERA  
MEDICO VETERINARIO

18380004

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<del>NO</del>
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<del>NO</del>
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<del>NO</del>
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<del>NO</del>
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<del>NO</del>
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<del>NO</del>
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: María Elena Meza López

CARGO QUE OCUPA: Técnico de laboratorio

DNI N° 10474748

FECHA: 17-02-21

FIRMA: [Firma manuscrita]

DECLARACIÓN JURADA

• 00003391

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<del>NO</del>
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<del>NO</del>
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<del>NO</del>
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<del>NO</del>
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<del>NO</del>
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<del>NO</del>
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		


Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Jorge Luis Sigüenza Paz

CARGO QUE OCUPA: Tecnico de Laboratorio

DNI N° 16682067

FECHA: 17/02/2021

FIRMA: 

## DECLARACIÓN JURADA

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

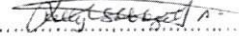
Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el T.U.O. de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: KELLY EVELYN SABOGAL ALVAREZ .....

CARGO QUE OCUPA: AUXILIAR DE LABORATORIO .....

DNI N° 41797702 .....

FECHA: 17-02-2021 .....

FIRMA:  .....

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el T.U.O de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Alan Ruiz Melgarejo

CARGO QUE OCUPA: Auxiliar de laboratorio

DNI N° 43592010

FECHA: 16-07-2021

FIRMA: Alan Ruiz Melgarejo

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<del>NO</del>
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<del>NO</del>
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<del>NO</del>
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<del>NO</del>
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<del>NO</del>
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<del>NO</del>
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: DAVID OSWALDO RAMIREZ OQUILLO

CARGO QUE OCUPA: AUXILIAR DE LABORATORIO

DNI N° 09786370

FECHA: 17-02-21

FIRMA [Firma manuscrita]

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

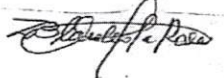
Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUD de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Zulma Betsabe Cárdenas La Rosa

CARGO QUE OCUPA: Auxiliar de Laboratorio

DNI N° 09868485

FECHA: 16-02-2021

FIRMA: 

## DECLARACIÓN JURADA

Quien suscribe, declara bajo Juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI NO <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación:	
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI NO <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar	SI NO <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar.	SI NO <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI NO <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son:	
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacuna.	SI NO <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son:	

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el T.U.O. de la ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

**NOMBRE:** Carola Lagos Bautista

**CARGO QUE OCUPA:** Analista de Control de Calidad

**DNI N°:** 41541699

**FECHA:** 16-02-2021

**FIRMA**



**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: ..... EDGAR ALEJANDRO FLORENTINI CARRANZA

CARGO QUE OCUPA : ..... BIÓLOGO

DNI N° ..... 41037120

FECHA: ..... 16-02-21

FIRMA ..... 

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: WILMER MIGUEL CERVANTES SANCHEZ

CARGO QUE OCUPA: ANALISTA DE LABORATORIO DE CONTROL CALIDAD (CVP)

DNI N° 41810728

FECHA: 17/02/21

FIRMA: [Firma manuscrita]

00003395

DECLARACIÓN JURADA

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="radio"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="radio"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input type="radio"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input type="radio"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="radio"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="radio"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Karin Margot Flores Garrido .....

CARGO QUE OCUPA: Bióloga .....

DNI N° 10382636 .....

FECHA: 17-02-21 .....

FIRMA:  .....

DECLARACION JURADA

Quien suscribe declara bajo juramento, que :

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021	SI	<del>NO</del>
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el período antes indicado	SI	<del>NO</del>
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis : Fecha y lugar	SI	NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto : Fecha y lugar	SI	NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis	SI	<del>NO</del>
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<del>NO</del>
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son		

Asimismo declaro conocer que la presnet declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores , establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General , aprobado mediante Decreto Supremo N° 004- 2019-JUS.

NOMBRE : ROXANA ELIZABETH JIMENEZ DE LA CRUZ

CARGO QUE OCUPA : ANALISTA DE CONTROL DE CALIDAD-CNPB

DNI N° : 41364675

FECHA : 16-02-2021

FIRMA :



**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: NANCY VIOLETA OSTOLAZA RODRIGUEZ

CARGO QUE OCUPA: ANPLISTA - LCC/DEC/ENPB/INS

DNI N° 07611754

FECHA: 16-02-21

FIRMA: *[Firma manuscrita]*

DECLARACION JURADA

Quien suscribe declara bajo juramento, que :

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021	SI	<del>NO</del>
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el período antes indicado	SI	<del>NO</del>
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis : Fecha y lugar	SI	<del>NO</del>
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto : Fecha y lugar	SI	<del>NO</del>
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis	SI	<del>NO</del>
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<del>NO</del>
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son		

Asimismo declaro conocer que la presnet declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores , establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General , aprobado mediante Decreto Supremo N° 004- 2019-JUS.

NOMBRE : GLORIA INES PORTUGAL PEREA

CARGO QUE OCUPA : COORDINADORA DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD

DNI N° : 25594964

FECHA : 16-02-2021

FIRMA :



DECLARACION JURADA

Quien suscribe declara bajo juramento, que :

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el período antes indicado	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis : Fecha y lugar	SI	NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto : Fecha y lugar	SI	NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son		

Asimismo declaro conocer que la presnet declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores , establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General , aprobado mediante Decreto Supremo N° 004- 2019-JUS.

NOMBRE : PILAR ELIZABETH BERNAL DÍAZ

CARGO QUE OCUPA : AUXILIAR

DNI N° : 07480457

FECHA : 16-02-2021

FIRMA : 

DECLARACIÓN JURADA

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Fredd Marlon Pelomino Sánchez

CARGO QUE OCUPA: Analista de Garantía de Calidad CNP

DNI N° 40601979

FECHA: 16-02-21

FIRMA: [Firma manuscrita]

00003398

## DECLARACION JURADA

Quien suscribe declara bajo juramento, que :

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el período antes indicado	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis : Fecha y lugar	SI	NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto : Fecha y lugar	SI	NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son		

Asimismo declaro conocer que la presnet declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores , establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General , aprobado mediante Decreto Supremo N° 004- 2019-JUS.

NOMBRE : NATALIA PAOLA RAMIREZ OCOLA

CARGO QUE OCUPA : QUÍMICO FARMACÉUTICO

DNI N° : 09590345

FECHA : 16-02-2021

FIRMA :   
Natalia Ramirez O.

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	NO <input checked="" type="checkbox"/>
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	NO <input checked="" type="checkbox"/>
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	NO <input checked="" type="checkbox"/>
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	NO <input checked="" type="checkbox"/>
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el T.U.O. de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: Flor de María Dolores Fuentes Paredes

CARGO QUE OCUPA: ANALISTA D.E. GARANTÍA D.E. LA CALIDAD

DNI N° 08310731

FECHA: 16-02-2021

FIRMA: 

**ANEXO 271**



PERU Ministerio de Salud

HOJA DE ENVIO DE TRAMITE GENERAL



23/02/2021 19:18:18  
 MINSA-SG.-cgonzalesm  
 Página 1 de 1

Tipo Documento: MEMORANDUM N° Expediente: 21-017588-118 /  
 N° Documento: 022-2021-FCC-GADM/MINSA Operador: MINSA-DM.-ksalinasc  
 Fecha Registro: 15/02/2021 10:11  
 Interesado: DM.-CARBONE CAMPOVERDE FERNANDO IGNACIO  
 Asunto: DECLARACIÓN JURADA SOBRE VACUNACIÓN CONTRA LA COVID-19

N°	Destinatario (1)	Prio	Ind. (2)	Fecha Registro	Remitente (3)
1	SG.-YANCOURT RUIZ SILVIANA GABRIELA-SECRETARIO(A) GENERAL	URG	2,6	15/02/2021	DM.-CARBONE CAMPOVERDE FERNANDO IGNACIO-ASESOR(A)
2	DM.-CARBONE CAMPOVERDE FERNANDO IGNACIO-ASESOR(A)	NORM	6,15	23/02/2021	SG.-YANCOURT RUIZ SILVIANA GABRIELA-SECRETARIO(A) GENERAL
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

CLAVE INDICACION DEL MOVIMIENTO

01. Aprobación	06. Por Corresponderle	11. Archivar	(B) Baja
02. Atención	07. Para Conversar	12. Acción Inmediata	(I) Inmediato
03. Su Conocimiento	08. Acompañar Antecedente	13. Prepare Contestación	(MB) Muy baja
04. Opinión	09. Según Solicitado	14. Proyecte Resolución	(N) Normal
05. Informe y Devolver	10. Según lo coordinado	15. Ver Observación	(U) Urgente

CLAVE PRIORIDAD

N°	OBSERVACIONES POR MOVIMIENTO
2	SALIO OFICIO N°938-2021-SG/MINSA

(1) Use Código (2) Use Clave (3) Use Iniciales

IMPORTANTE NO DESGLOSAR ESTA HOJA



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Secretaría General

"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"  
"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

0001

Tres mil veintidós. 3022

**OFICIO N° 938-2021-SG/MINSA**

Lima,

23 FEB. 2021

Señor:

**FERNANDO CARBONE CAMPOVERDE**

Presidente de la Comisión Sectorial.

Presente.**ASUNTO** : Declaración Jurada.**REFERENCIA** :  
a) Memorándum N° 022-2021-FCC-GADM/MINSA  
Expediente N° 21-017588-032  
b) Oficio N° 003-2021-CIUV/MINSA  
Expediente N° 21-018123-001  
c) Nota Informativa N° 56-2021-OGA/MINSA  
Expediente N° 21-017588-100  
d) Nota Informativa N° 01101-2021-CDC/MINSA  
Expediente N° 21-017588-116  
e) Oficio N° 265-2021-DG-HNDM  
Expediente N° 21-020198-001

De mi especial consideración:

Es grato dirigirme a usted, en atención a los documentos de la referencia **a)** y **b)**, conforme a los cuales, esta Secretaría General solicitó las declaraciones juradas de todo el personal, relacionadas con la aplicación de la vacuna candidata, sin ser parte de los ensayos clínicos a cargo de la Universidad Peruano Cayetano Heredia y/o Universidad mayor de San Marcos.

En ese sentido, con documento de la referencia **c)**, la Dirección General de Administración remite 364 declaraciones juradas correspondientes al personal de la Dirección Ejecutiva de Abastecimiento de la OGA; con documento de la referencia **d)**, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención, y Control de Enfermedades-CDC remite 4 declaraciones juradas. De otro lado, con documento de la referencia **e)**, la Directora General, el Director Adjunto y Director Ejecutivo del Hospital Nacional Dos de Mayo, remiten sus declaraciones juradas, sin tener en cuenta el formato pre establecido. Asimismo, adjuntamos las declaraciones juradas, del Sr. Fernando Nicanor Carballo Ordoñez; Sra. Liss Jhudit Epiquien Merino; Sra. María Angelica Canevaro Lara; Sr. Aldo Javier Lucchetti Rodríguez y Sr. José Luis Amadeo Seminario Carrasco.

Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente,

SILVIANA G. YANCOURT RUIZ  
Secretaria General  
Ministerio de Salud

SGYR/MEAV

**ANEXO 270**

0008



HOJA DE ENVIO DE TRAMITE GENERAL



23/02/2021 19:48:56  
 MINSA-SG.-cgonzalesm  
 Pagina 1 de 1

Tipo Documento: OFICIO N° Expediente: 21-020891-001 /  
 N° Documento: 066-2021-CIUV/MINSA Operador: MINSA-DM.-mteajada  
 Fecha Registro: 22/02/2021 18:57  
 Interesado: DM.-CARBONE CAMPOVERDE FERNANDO IGNACIO  
 Asunto: PEDIDO DE INFORMACION PARA LA COMISION INVESTIGADORA DEL USO DE VACUNAS

N°	Destinatario (1)	Prco	Ind (2)	Fecha Registro	Remitente (3)
1	SG.-YANCOURT RUIZ SILVIANA GABRI ELA-SECRETARIO(A) GENERAL	URG	2	22/02/2021	DM.-CARBONE CAMPOVERDE FERNANDO IGNACIO-ASESOR(A)
2	SG.-YANCOURT RUIZ SILVIANA GABRI ELA-SECRETARIO(A) GENERAL	URG	6.16	22/02/2021	SG.-YANCOURT RUIZ SILVIANA GABRI ELA-SECRETARIO(A) GENERAL
3	SG.-YANCOURT RUIZ SILVIANA GABRI ELA-SECRETARIO(A) GENERAL	URG	6.15	22/02/2021	SG.-YANCOURT RUIZ SILVIANA GABRI ELA-SECRETARIO(A) GENERAL
4	SG.-ARTOLA VELARDE MARIA ELENA-E JECUTIVO ADJUNTO II	URG	2	22/02/2021	SG.-YANCOURT RUIZ SILVIANA GABRI ELA-SECRETARIO(A) GENERAL
5	DM.-CARBONE CAMPOVERDE FERNANDO IGNACIO-ASESOR(A)	URG	6.16	23/02/2021	SG.-ARTOLA VELARDE MARIA ELENA-E JECUTIVO ADJUNTO II
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

CLAVE INDICACION DEL MOVIMIENTO			CLAVE PRIORIDAD
01. Aprobación	06. Por Corresponderle	11. Archivar	(B) Baja
02. Atención	07. Para Conversar	12. Acción Inmediata	(I) Inmediato
03. Su Conocimiento	08. Acompañar Antecedente	13. Prepare Contestación	(MB) Muy baja
04. Opinión	09. Según Solicitado	14. Proyecte Resolución	(N) Normal
05. Informe y Devolver	10. Según lo coordinado	15. Ver Observación	(U) Urgente

N°	OBSERVACIONES POR MOVIMIENTO
2	SG-SE RECP EXP OFICIO N°066-2021-CIUV/MINSA
3	OFICIO N°066-2021-CIUV/MINSA
5	SALIO OFICIO N°939-2021-SG/MINSA ADJ ANEXO CON DETALLE RESPECTIVO

(1) Use Código (2) Use Clave (3) Use Iniciales

IMPORTANTE NO DESGLOSAR ESTA HOJA



0007

OFICIO N° 939 -2021-SG/MINSA

Lima 23 FEB. 2021

Sr. Presidente  
**FERNANDO CARBONE CAMPOVERDE**  
Comisión Sectorial.  
Presente -

ASUNTO Declaración Jurada

REFERENCIA : Memorándum N° 066-2021-CIUV/MINSA  
Expediente N° 21-020891-001

Estimado Dr. Carbone:

Es grato dirigirme a usted, en atención al documento de la referencia, mediante el cual solicita se informe sobre los Organos, Unidades Orgánicas, Organos Desconcentrados y Organismos Públicos Adscritos del Ministerio de Salud que no han cumplido con remitir las Declaraciones Juradas relacionadas con la aplicación de la vacuna candidata sin ser parte de los ensayos clínicos a cargo de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y/o Universidad Mayor de San Marcos, respecto de lo cual señalamos lo siguiente:

1. La Secretaria General mediante Notas Informativas N°s 049 y 050-2021-SG/MINSA, Memorándums Circulares N°s 016 y 017-2021-SG/MINSA; Memorándum N° 111-2021-SG/MINSA y Oficios N°s 816 al 820 y del 849 al 851-2021-SG/MINSA ha solicitado a los Despachos Viceministeriales, Directores Generales, Organos Públicos Adscritos, Organos Desconcentrados, Oficinas Generales/ Oficinas de la Secretaria General, y Procuraduría Pública, adjuntando un formato de Declaración Jurada, para que en un plazo no mayor de dos (02) días se remita la información relacionada con la aplicación de la vacuna experimental de SINOPHARM conforme lo solicitado con el Memorándum N° 022-2021-FCC-GADM/MINSA y Oficio N° 003-2021-CIUV/MINSA.
2. Con Oficios N°s 890, 894, 899, 900, 905, 923, 934 y 938-2021-SG/MINSA esta Secretaria General ha procedido a remitir a la Comisión Sectorial, los formatos de declaraciones juradas que los citados Organos, Unidades Orgánicas, Organismos Públicos adscritos, y Programa, nos han hecho llegar hasta el día de hoy.
3. En ese sentido, precisamos que el Instituto Nacional de Salud-INS no obstante la solicitud efectuada mediante Oficio N° 819-2021-SG/MINSA, no ha remitido las declaraciones juradas requeridas, así como la Dirección General de Operaciones en Salud que conforme a lo dispuesto en el Memorándum N° 111-2021-SG/MINSA, no ha remitido las declaraciones juradas de las DIRIS sus establecimientos de salud, y de los Institutos Nacionales Especializados.

Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente,

Se adjunta Anexo con el detalle respectivo.

  
MARIANA G. YANCOURT RUIZ  
Secretaria General  
Ministerio de Salud



# DECLARACIÓN JURADA

## DESPACHO VMSP

DIRECCION	DOCUMENTOS EMITIDOS POR SG	ENTREGADO		CONFIRMADO	COPIA	DOCUMENTOS REMITIDOS POR UNIDADES ORGANICAS	EXPEDIENTE	DOCUMENTOS REMITIDOS POR SG A LA COMISION ADJ. DI
		FISICO	VIRTUAL					
DGESP	MEMORANDUM CIRCULAR N°017-2021-SG/MINSA	✓		SI	DM	NOTA INFORMATIVA N°168-2021-DGESP/MINSA	21-01-7588-109	OFICIO N°394-2021-SG/MINSA
DIGESA	MEMORANDUM CIRCULAR N°017-2021-SG/MINSA		✓	SI	DM	NOTA INFORMATIVA N°108-2021-DG/DIGESA	21-01-7588-029	OFICIO N°723-2021-SG/MINSA
DIGEMOS	MEMORANDUM CIRCULAR N°017-2021-SG/MINSA		✓	SI	DM	NOTA INFORMATIVA N° 063-2021-DG-DIGEMOS/MINSA	21-01-7588-027	OFICIO N°705-2021-SG/MINSA
DIGERD	MEMORANDUM CIRCULAR N°017-2021-SG/MINSA		✓	SI	DM	NOTA INFORMATIVA N° 037-2021-DG-DIGERD/MINSA	21-01-7588-033	OFICIO N°899-2021-SG/MINSA
DIGDOT	MEMORANDUM CIRCULAR N°017-2021-SG/MINSA		✓	SI	DM	NOTA INFORMATIVA N° 013-2021-DIGDOT/MINSA	21-01-7588-028	OFICIO N°890-2021-SG/MINSA

## DESPACHO VMPAS

DIRECCION	DOCUMENTOS EMITIDOS POR SG	ENTREGADO		CONFIRMADO	COPIA	DOCUMENTOS REMITIDOS POR UNIDADES ORGANICAS	EXPEDIENTE	DOCUMENTOS REMITIDOS POR SG A LA COMISION ADJ. DI
		FISICO	VIRTUAL					
IGAIN	MEMORANDUM CIRCULAR N°017-2021-SG/MINSA		✓	SI	DM	NOTA INFORMATIVA N° 062-2021-IGAIN/MINSA	21-01-7588-036	OFICIO N°890-2021-SG/MINSA
IGOS	MEMORANDUM CIRCULAR N°017-2021-SG/MINSA	✓		SI	DM	NOTA INFORMATIVA N° 230-2021-IGOS/MINSA	21-01-7588-031	OFICIO N°894-2021-SG/MINSA
IGRAF	MEMORANDUM CIRCULAR N°017-2021-SG/MINSA		✓	SI	DM	NOTA INFORMATIVA N° 139-2021-DG-DIGRAF/MINSA	21-01-8249-001 / 21-01-7588-032	OFICIO N°899-2021-SG/MINSA
						NOTA INFORMATIVA N° 105-2021-DG/IGRAF	21-01-7588-110	
						NOTA INFORMATIVA N° 249-2021-DIGTEL/MINSA	21-01-7588-030	OFICIO N°890-2021-SG/MINSA
						NOTA INFORMATIVA N° 253-2021-DIGTEL/MINSA	21-01-7588-061	OFICIO N°890-2021-SG/MINSA
IGOTI	MEMORANDUM CIRCULAR N°017-2021-SG/MINSA		✓	SI	DM	NOTA INFORMATIVA N° 269-2021-DIGTEL/MINSA	21-01-7588-059	OFICIO N°899-2021-SG/MINSA
						NOTA INFORMATIVA N° 252-2021-DIGTEL/MINSA	21-01-8618-001	OFICIO N°890-2021-SG/MINSA
						NOTA INFORMATIVA N° 259-2021-DIGTEL/MINSA	21-01-8618-002	OFICIO N°890-2021-SG/MINSA
DVMPAS/IGUES	MEMORANDUM CIRCULAR N°017-2021-SG/MINSA	✓		SI	DM	NOTA INFORMATIVA N°014-2021-IGUES-DVMPAS/MINSA	21-01-7588-045	OFICIO N°890-2021-SG/MINSA

## PROGRAMA NACIONAL DE INVERSIONES EN SALUD PRONIS -

DIRECCION	DOCUMENTOS EMITIDOS POR SG	ENTREGADO		CONFIRMADO	COPIA	DOCUMENTOS REMITIDOS POR UNIDADES ORGANICAS	EXPEDIENTE	DOCUMENTOS REMITIDOS CON DECLARACIONES JURADAS POR SG
		FISICO	VIRTUAL					
PRONIS	OFICIO N°851-2021-SG/MINSA	✓		SI	DM	OFICIO N° 265-2021-MINSA/PRONIS/IGC	21-01-7588-082	OFICIO N°894-2021-SG/MINSA

## SECRETARIA GENERAL

DIRECCION	DOCUMENTOS EMITIDOS POR SG	ENTREGADO		CONFIRMADO	COPIA	DOCUMENTOS REMITIDOS POR UNIDADES ORGANICAS	EXPEDIENTE	DOCUMENTOS REMITIDOS POR SG A LA COMISION ADJ. DI
		FISICO	VIRTUAL					
OGPPM	MEMORANDUM CIRCULAR N° 016-2021-SG/MINSA	✓		SI	DM	NOTA INFORMATIVA N° 0025-2021-OGPPM	21-01-7588-022	OFICIO N°890-2021-SG/MINSA
OGC	MEMORANDUM CIRCULAR N° 016-2021-SG/MINSA		✓	SI	DM	NOTA INFORMATIVA N° 005-2021-OGC/MINSA	21-01-7588-018	OFICIO N°862-2021-SG/MINSA
						NOTA INFORMATIVA N° 009-2021-OGA/MINSA	21-01-7588-039	OFICIO N°890-2021-SG/MINSA
OGA	MEMORANDUM CIRCULAR N° 016-2021-SG/MINSA	✓		SI	DM	NOTA INFORMATIVA N° 050-2021-OGA/MINSA	21-01-7588-042	OFICIO N°890-2021-SG/MINSA
						NOTA INFORMATIVA N°066-2021-OGA/MINSA	21-01-7588-100	OFICIO N°894-2021-SG/MINSA
OGURH	MEMORANDUM CIRCULAR N° 016-2021-SG/MINSA	✓		SI	DM	NOTA INFORMATIVA N° 084-2021-OGURH/MINSA	21-01-7588-023	OFICIO N°894-2021-SG/MINSA
OGAU	MEMORANDUM CIRCULAR N° 016-2021-SG/MINSA	✓		SI	DM	NOTA INFORMATIVA N° 126-2021-OGAU/MINSA	21-01-7588-014	OFICIO N°862-2021-SG/MINSA
OGCTI	MEMORANDUM CIRCULAR N° 016-2021-SG/MINSA	✓		SI	DM	NOTA INFORMATIVA N° 032-2021-OGCTI/MINSA	21-01-7588-020	OFICIO N°862-2021-SG/MINSA
OGTI	MEMORANDUM CIRCULAR N° 016-2021-SG/MINSA	✓		SI	DM	NOTA INFORMATIVA N°030-2021-OGTIS/MINSA	21-01-7588-025	OFICIO N°894-2021-SG/MINSA
OGDESC	MEMORANDUM CIRCULAR N° 016-2021-SG/MINSA	✓		SI	DM	NOTA INFORMATIVA N° 025-2021-DG-OGTI/MINSA	21-01-7588-016	OFICIO N°890-2021-SG/MINSA
OTRANS	MEMORANDUM CIRCULAR N° 016-2021-SG/MINSA	✓		SI	DM	NOTA N° 168-2021-OTRANS-SG/MINSA	21-01-7588-017	OFICIO N°862-2021-SG/MINSA
OGD	MEMORANDUM CIRCULAR N° 016-2021-SG/MINSA	✓		SI	DM	NOTA INFORMATIVA N° 051-2021-OGD-SG/MINSA	21-01-7588-021	OFICIO N°862-2021-SG/MINSA

ORGANISMOS PÚBLICOS ADSCRITOS									
DIRECCION	DOCUMENTOS ENTREGADOS POR SIG	ENTREGADO		COMPROBADO	COPIA	DOCUMENTOS ENTREGADOS POR LINKADOS ORGANIZAS	EMPONENTE	DOCUMENTOS ENTREGADOS POR SIG A LA COMISION ADJ. BU	
		FISICO	VIRTUAL						
UNIVERSIDAD	OFICIO N°111-2021-S/ANMIA OFICIO N°114-2021-S/ANMIA OFICIO N°110-2021-S/ANMIA	✓	✓	SI	DM DM DM	OFICIO N°2018-2021-S/VALUTACION OFICIO N°7-2021-UNIM OFICIO N°90-2021-S/290	21.03.2020-2021 21.03.2020-2021 21.03.2020-2021	OFICIO N°134-2021-S/ANMIA OFICIO N°99-2021-S/ANMIA OFICIO N°131-2021-S/ANMIA	

ORGANOS DESCENTRALIZADOS									
DIRECCION	DOCUMENTOS ENTREGADOS POR SIG	ENTREGADO		COMPROBADO	COPIA	DOCUMENTOS ENTREGADOS POR LINKADOS ORGANIZAS	EMPONENTE	DOCUMENTOS ENTREGADOS COM RECLAMACIONES HECHAS POR SIG	
		FISICO	VIRTUAL						
TRONCAL	OFICIO N°104-2021-S/ANMIA OFICIO N°100-2021-S/ANMIA	✓	✓	SI	DM DM	NO DA INFORMACION N° 011-2021-DG-TRONCAL/ANMIA NO DA INFORMACION N° 014-2021-DOCTR/ANMIA	21.03.2020-2021 21.03.2020-2021	OFICIO N°134-2021-S/ANMIA OFICIO N°99-2021-S/ANMIA	
TRONCAL	OFICIO N°104-2021-S/ANMIA MANIPULACION CERTIFICADO N°117-2021-S/ANMIA	✓	✓	SI	DM DM	NO DA INFORMACION N° 011-2021-DG-TRONCAL/ANMIA NO DA INFORMACION N° 014-2021-DOCTR/ANMIA	21.03.2020-2021 21.03.2020-2021	OFICIO N°134-2021-S/ANMIA OFICIO N°99-2021-S/ANMIA	
CEX	MANIPULACION N°111-2021-S/ANMIA MANIPULACION N°111-2021-S/ANMIA	✓	✓	SI	DM DM	NO DA INFORMACION NO DA INFORMACION	21.03.2020-2021	OFICIO N°134-2021-S/ANMIA	
IGAD-CORFO	IGAD-MONITOREO NACIONAL 11 SERVICIARIOS	✓	✓	SI	DM	NO DA INFORMACION			
<b>PROCURADURIA PUBLICA</b>									
DIRECCION	DOCUMENTOS ENTREGADOS POR SIG	ENTREGADO	VIRTUAL	COMPROBADO	COPIA	DOCUMENTOS ENTREGADOS POR LINKADOS ORGANIZAS	EMPONENTE	DOCUMENTOS ENTREGADOS COM RECLAMACIONES HECHAS POR SIG	
PROCURADURIA PUBLICA	OFICIO N°101-2021-S/ANMIA	✓	✓	SI	DM	OFICIO 1123-2021-PY/ANMIA	31.03.2020-2021	OFICIO N°100-2021-S/ANMIA	



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Despacho Ministerial

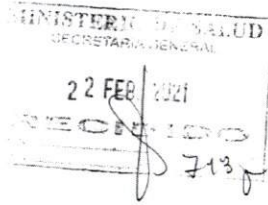
0004

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia

OFICIO N° *006* -2021-CIUV/MINSA

Lima, 22 FEB. 2021

Señora  
**SILVIANA G. YANCOURT RUIZ**  
Secretaria General  
Ministerio de Salud  
Presente. -



Tengo el agrado de dirigirme a usted para saludarla, en atribución a lo establecido en la Resolución Ministerial N° 225-2021-MINSA, que crea la Comisión Sectorial, adscrita al Ministerio de Salud, que tiene como objeto elaborar un informe que contenga los resultados de la investigación de los hechos en relación a la aplicación de la vacuna candidata contra la COVID-19 del laboratorio SINOPHARM a personal del Ministerio de Salud u otras entidades del Sector, fuera del marco del ensayo clínico correspondiente.

Al respecto, con la finalidad de cumplir con la misión encomendada y contando con un plazo perentorio para la entrega del informe, el que se cumple el día miércoles 24 de febrero, se solicita se informe en el día, respecto a los Órganos y Unidades Orgánicas del Ministerio de Salud, Órganos Desconcentrados y Organismos Públicos Adscritos que no han cumplido con remitir las Declaraciones Juradas relacionadas con la aplicación de la vacuna candidata sin ser parte de los ensayos clínicos relacionados con la aplicación de la vacuna candidata a cargo de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y/o Universidad Mayor de San Marcos, que a través de su Despacho se les ha solicitado, adjuntando el Formado de Declaración Jurada a fin de que sean completados por todo el personal, sin distinción del vínculo laboral y/o contractual.

Hago propicia la oportunidad para expresarle mi especial consideración y estima personal.

Atentamente,

**FERNANDO IGNACIO CARBONE CAMPOVERDE**  
Presidente

Comisión Investigadora sobre el uso de vacunas experimentales durante  
el estudio de SINOPHARM en el Perú  
Resolución Ministerial N° 225-2021

[www.gob.pe/minsa](http://www.gob.pe/minsa)

Av. Salaverry 801  
Jesús María, Lima 11, Perú  
T(511) 315-6600

**ANEXO 269**



PERÚ Ministerio de Salud

HOJA DE ENVIO DE TRAMITE GENERAL



22/02/2021 18:56:42  
 MINSA-DM.-mtejada  
 Pagina 1 de 1

Tipo Documento: OFICIO N° Expediente: 21-020890-001 /  
 N° Documento: 065-2021-CIUV/MINSA Operador: MINSA-DM.-mtejada  
 Fecha Registro: 22/02/2021 18:56  
 Interesado: DM.-CARBONE CAMPOVERDE FERNANDO IGNACIO  
 Asunto: PEDIDO DE INFORMACION PARA LA COMISION INVESTIGADORA DEL USO DE VACUNAS

N°	Destinatario (1)	Prio	Ind. (2)	Fecha Registro	Remitente (3)
1	OGTI-GUTIERREZ REYES MIGUEL ANGE L-DIRECTOR(A) GENERAL	URG	2	22/02/2021	DM.-CARBONE CAMPOVERDE FERNANDO IGNACIO-ASESORIA
2	OIGT	V		23 FEB. 2021	
3	OGTI		2	23 FEB. 2021	
4	Fernando Carboné - DM		2	24 FEB. 2021	
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					



CLAVE INDICACION DEL MOVIMIENTO

- 01. Aprobación
- 02. Atención
- 03. Su Conocimiento
- 04. Opinión
- 05. Informe y Devolver

- 06. Por Corresponderle
- 07. Para Conversar
- 08. Acompañar Antecedente
- 09. Según Solicitado
- 10. Según lo coordinado

- 11. Archivar
- 12. Acción Inmediata
- 13. Prepare Contestación
- 14. Proyecte Resolución
- 15. Ver Observación

CLAVE PRIORIDAD

- (B) Baja
- (I) Inmediato
- (MB) Muy baja
- (N) Normal
- (U) Urgente

N°	OBSERVACIONES POR MOVIMIENTO
02	Delegar 04 personas Digitadoras H. 00am.

MINISTERIO DE SALUD  
 OFICINA GENERAL DE TECNOLOGIAS DE LA INFORMACION  
 OFICINA DE INVESTIGACION Y DESARROLLO TECNOLÓGICO  
 23 FEB. 2021  
**RECIBIDO**  
 Hora: 10:42 Firma: P

Use Código (2) Use Clave (3) Use Iniciales  
**IMPORTANTE NO DESGLOSAR ESTA HOJA**

23 FEB. 2021  
 16:00  
 570

**NOTA INFORMATIVA N° 321 -2021-OGTI-OIDT/MINSA**

**A :** **Mg. SILVIA CECILIA JIMENEZ DELGADO**  
Directora Ejecutiva  
Oficina de Innovación y Desarrollo Tecnológico

**ASUNTO :** Pedido de información para la comisión investigadora del uso de vacunas

**REFERENCIA :** a) Oficio N.º 065-2021-CIUV/MINSA

**EXPEDIENTE :** N° 21-020890-001

**LUGAR Y FECHA :** Lima, 24 de febrero del 2021

Tengo el agrado de dirigirme a usted para saludarla cordialmente y en atención al documento de la referencia mediante el cual el Presidente de la "Comisión Investigadora sobre el uso de vacunas experimentales durante el estudio de SINOPHARM en el Perú", el Dr Fernando Ignacio Carbone Campoverde solicita se asigne un equipo de digitadores con sus equipos informáticos para el día martes 23 de febrero del 2021, para efectuar la Base de Datos del personal que ha presentado la Declaración Jurada.



Al respecto, se informa que se realizaron las coordinaciones con la Sra Janet Velasquez Arroyo de la Oficina de Transparencia, a quien se le informo via correo electronico acerca de la disponibilidad de 8 recursos para el apoyo en el registro de las Declaraciones Juradas.

**Apoyo OGTI registro de Declaraciones Juradas****PEDRO EDSIN TANANTA CALVO**

Responder a todos

PEDRO EDSIN TANANTA

JANET AIDA VELASQUEZ ARROYO

SILVIA CECILIA JIMENEZ DELGADO GIULIANA DEL CARMEN MEJIA MONTANO MARINA TEJADA AMPUERO

DIANA TERESA MUÑOZ DE LA CRUZ

Buenas tardes Doctora Janet Velasquez.

Según lo conversado, el área de OGTI/OIDT apoyara con 8 recursos que se dedicaran a registrar las Declaraciones Juradas que fueron entregadas en físico en la oficina de Transparencia (aprox entre 1200 a 1500 DJs) y solo por el día de hoy, ya que dichos recursos tienen asignadas otras actividades que serán retomadas desde del día de mañana.

Cabe resaltar que se aclaró que nos entregarán todos los expedientes pendiente a registrar, ya que no se aceptarán más DJs durante la tarde, ya que los recursos trabajarán máximo hasta las 6:30 PM, debido a la inmovilización social obligatoria.

Saludos cordiales.

Ing. Pedro Tananta Calvo



Asimismo la Ing Giuliana Mejia Montaño informo via correo electronico que se se digitalon 1162 registros y se envio como documento adjunto el consolidado de declaraciones juradas.

Consolidado de registros de Declaración Jurada



GIULIANA DEL CARMEN MEJIA MONTAÑO

Responder a todos

JANET A DA VELASQUEZ ARROYO | CANDY ROSA GOMEZ MEDINA | VICTOR STANJILL CHAVEZ MOROTE  
MARINA TEJADA AMPILERO | PEDRO ED SIN TANANTA CALVO | SILVIA CECILIA JIMENEZ DELGADO  
MIGUEL ANGEL GUT ERREZ REYES



FORMATO - DECLARACI

Word

Ver info

Estimada Dra. Janet

Buenas noches, la presente es para informarle que el equipo de OGTI terminó de registrar 1162 declaraciones juradas y se adjunta consolidado

Atentamente

Giuliana Mejia Montaño  
Coordinadora de Mesa de Ayuda Especializada

Se recomienda, remitir la presente Nota Informativa al Presidente de la “Comisión Investigadora sobre el uso de vacunas experimentales durante el estudio de SINOPHARM en el Peru” para conocimiento y fines.

Sin otro particular, aprovecho la oportunidad para renovarles los sentimientos de mi mayor consideración y estima personal.

Atentamente,



**Ing. Pedro Edsin Tananta Calvo**  
Coordinador de Mantenimiento  
Oficina de Innovación y Desarrollo Tecnológico - OI DT



"Decenio de la igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"  
"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

**PROVEÍDO N° 279 -2021-OGTI-OIDT/MINSA**

Vista la Nota Informativa N° 321 -2021-OGTI-OIDT/MINSA que antecede, la suscrita la hace suya en el marco de sus competencias, por lo que se remite a la Oficina General de Tecnologías de la Información. Se recomienda derivar a la Comisión Investigadora sobre el uso de vacunas experimentales durante el estudio de SINOPHARM en el Perú, para los fines que correspondan.

Lima, 24 FEB. 2021

ING. SILVIA CECILIA JIMÉNEZ DELGADO  
DIRECTORA EJECUTIVA  
CENTRO NACIONAL DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO TECNOLÓGICO  
CENTRO NACIONAL DE TECNOLOGÍAS DE LA INFORMACIÓN



SCJD/PETC

**PROVEÍDO N° 727 -2021-DG-OGTI/MINSA**

Visto el Proveído N° 279 -2021-OGTI-OIDT/MINSA que antecede, el suscrito lo hace suyo en el marco de sus competencias que se remite a la Comisión Investigadora sobre el uso de vacunas experimentales durante el estudio de SINOPHARM en el Perú, para los fines que correspondan.

Lima, 24 FEB. 2021

  
ING. MIGUEL A. GUTIERREZ REYES  
Director General  
Oficina General de Tecnologías de la Información  
MINISTERIO DE SALUD

MGR/SCJD/PETC



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Directorio Ministerial

0010 \

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia

**OFICIO N° 065 -2021-CIUV/MINSA**

Lima, 22 FEB. 2021

Señor  
**MIGUEL ÁNGEL GUTIERREZ REYES**  
Director General  
Oficina General de Tecnologías de la Información  
Ministerio de Salud  
Presente. -

Tengo el agrado de dirigirme a usted para saludarlo, en atribución a lo establecido en la Resolución Ministerial N° 225-2021-MINSA, que crea la Comisión Sectorial, adscrita al Ministerio de Salud, que tiene como objeto elaborar un informe que contenga los resultados de la investigación de los hechos en relación a la aplicación de la vacuna candidata contra la COVID-19 del laboratorio SINOPHARM a personal del Ministerio de Salud u otras entidades del Sector, fuera del marco del ensayo clínico correspondiente.

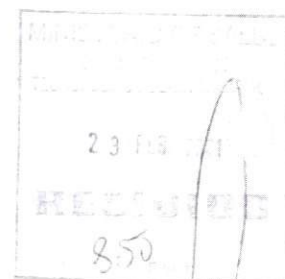
Al respecto, con la finalidad de cumplir con la misión encomendada y contando con un plazo perentorio para la entrega del informe, el que se cumple el día miércoles 24 de febrero, se solicita asignar un equipo de digitadores con sus equipos informáticos para el día martes 23 de febrero del presente, para efectuar la Base de Datos del personal que ha presentado la Declaración Jurada, correspondiente al Ministerio de Salud y sus Organismos Públicos Adscritos, con los que se autoriza la coordinación para que, de ser el caso, remitan la información en digital, que facilite la construcción de la Data.

Hago propicia la oportunidad para expresarle mi especial consideración y estima personal.

Atentamente,

**FERNANDO IGNACIO CARBONE CAMPOVERDE**  
Presidente

**Comisión Investigadora sobre el uso de vacunas experimentales durante  
el estudio de SINOPHARM en el Perú  
Resolución Ministerial N° 225-2021**



**ANEXO 268**



PERÚ Ministerio de Salud

HOJA DE ENVIO DE TRAMITE GENERAL



24/02/2021 17:17:36  
MINSa-DM.-agaspar  
Página 1 de 1

Tipo Documento: OTRO DOCUMENTO  
N° Documento: S/N

N° Expediente: 21-022164-001 /  
Operador: MINSa-DM.-agaspar  
Fecha Registro: 24/02/2021 17:17

Interesado: OGGRH-HOYOS HERNANDEZ JOSE FRANCISCO  
Asunto: ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD - INFORMACION PARA LA COMISION DE INVESTIGACION DE VACUNAS

N°	Destinatario (1)	Prio	Ind. (2)	Fecha Registro	Remitente (3)
1	DM.-CARBONE CAMPOVERDE FERNANDO IGNACIO-ASESOR(A)	URG	6,15	24/02/2021	OGGRH-HOYOS HERNANDEZ JOSE FRANCISCO-DIRECTOR(A) GENERAL
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

CLAVE INDICACION DEL MOVIMIENTO

- 01. Aprobación
- 02. Atención
- 03. Su Conocimiento
- 04. Opinión
- 05. Informe y Devolver

- 06. Por Corresponderle
- 07. Para Conversar
- 08. Acompañar Antecedente
- 09. Según Solicitado
- 10. Según lo coordinado

- 11. Archivar
- 12. Acción Inmediata
- 13. Prepare Contestación
- 14. Proyecte Resolución
- 15. Ver Observación

CLAVE PRIORIDAD

- (B) Baja
- (I) Inmediato
- (MB) Muy baja
- (N) Normal
- (U) Urgente

N°	OBSERVACIONES POR MOVIMIENTO
1	SE RECEPCIONA UN CD PARA LA COMISION DE INVESTIGACION DEL USO DE VACUNAS

(1) Use Código (2) Use Clave (3) Use Iniciales

IMPORTANTE NO DESGLOSAR ESTA HOJA

## ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD

Como miembro de la Comisión Sectorial, creada mediante Resolución Ministerial N° 225-2021 de fecha 15 de febrero de 2021, adscrita al Ministerio de Salud, que tiene como objeto elaborar un informe que contenga los resultados de la investigación de los hechos, en relación a la aplicación de la vacuna candidata contra la COVID-19 del laboratorio SINOPHARM al personal del Ministerio de Salud u otras entidades del Sector, fuera del marco del ensayo clínico correspondiente.

### I. Compromiso de confidencialidad

Por medio de la presente, me comprometo a lo siguiente:

A mantener confidencialidad respecto de toda la información obtenida, a no divulgar ningún material o información a terceras personas sin la previa autorización escrita de la Comisión, a no utilizar la información para ningún otro propósito que no esté relacionado con el objeto de la misma y a no utilizar la información de cualquier manera que pudiera ocasionar la vulneración de los derechos fundamentales a la presunción de inocencia y debido proceso de las personas comprendidas en la presente investigación.

Las obligaciones establecidas en este documento se regirán e interpretarán de acuerdo a lo dispuesto por las leyes peruanas y acuerdo someterme a la jurisdicción y competencia de los jueces y tribunales de la ciudad de Lima.

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

En señal de conformidad, firmo el presente documento a los diecisiete días del mes de febrero del año 2021.

Nombre: *Eva Lucy Loayza Barrionto*

DNI: *40104758*

Cargo que ocupa en la Comisión Sectorial:

*Eva Lucy Loayza Barrionto*  
.....  
FIRMA

CD

**ANEXO 267**

**OFICIO N° 023-2021-SG/MINSA**

Lima,

Señor:

**FERNANDO CARBONE CAMPOVERDE**

Presidente de la Comisión Sectorial.

Presente.-**ASUNTO** : Declaración Jurada.**REFERENCIA** : a) Memorandum N° 022-2021-FCC-GADM/MINSA  
Expediente N° 21-017588-032  
b) Oficio N° 003-2021-CIUV/MINSA  
c) Oficio N° 045-2021-SIS/SG  
Expediente 21-017588-113  
d) Nota Informativa N° 36-2021-DG/DIGESA.  
Expediente 21-017588-026

De mi especial consideración:

Es grato dirigirme a usted, en atención a los documentos de la referencia a) y b), conforme a los cuales el Seguro Integral de Salud – SIS remite con documento de la referencia c), un CD con 96 declaraciones juradas emitidas por el personal CAP, y CAS, y 7 declaraciones juradas correspondientes al personal de locación de servicio, según se precisa en el citado documento y la Dirección General de Salud Ambiental e Inocuidad Alimentaria remite con documento de la referencia d), 310 declaraciones juradas suscritas por sus trabajadores nombrados, CAS y terceros.

Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente,

SILVIANA G. YANCOURT RUIZ  
Secretaría General  
Ministerio de Salud

SGYR/MEAV



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Despacho Ministerial

Seguro Integral de Salud

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de independencia"

**OFICIO N° 045-2021-SIS/SG**

Lima, 20.02.2021

Abogada  
**SILVIANA GABRIELA YANCOURT RUIZ**  
Secretaria General  
**Ministerio de Salud**  
Av. Salaverry N° 801  
Jesus María.-



**Atención:** Dr. Fernando Carbone Campoverde – Asesor Despacho Ministerial

**Asunto:** Declaración Jurada sobre aplicación de vacunas COVID-19 – Segundo Grupo

**Referencia:** a) Oficio N°820-2021-SG/MINSA  
b) Memorando N°022-2021-FCC-GADM/MINSA

Es grato dirigirme a usted a fin de saludarla cordialmente y en relación al asunto de la referencia mediante el cual su despacho requiere el llenado del Formato de Declaración Jurada relacionada con la aplicación de la Vacuna candidata, sin ser parte de los ensayos clínicos a cargo de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y/o Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Al respecto, adjunto al presente le hacemos llegar los Formatos de declaración Jurada (Segundo Grupo adicional), llenados por todo el personal sin distinción de vínculo laboral y/o contractual.

Cabe resaltar que estamos enviando 96 Declaraciones Juradas correspondientes al personal CAP y CAS, de la misma manera 7 Declaraciones Juradas correspondientes al personal por locación de Servicios, de nuestra Institución.

Asimismo es preciso señalar que los formatos de Declaración Jurada podrán ser visualizados en el siguiente link: <https://drive.google.com/drive/folders/1KSO7a47mD1VYEh4tSPG--HP-ttVKnlrA?usp=sharing>

Atentamente,



MINISTERIO DE SALUD  
SEGURO INTEGRAL DE SALUD  
  
ABOG. RODOLFO REATEGUI DAVILA  
SECRETARIO GENERAL

RRD/aera

[www.gob.pe/sis](http://www.gob.pe/sis)

Av. Paseo de la República N° 1645  
– La Victoria, Lima 13, Perú  
T (511) 514-5555

0024 2



**HOJA DE ENVIO DE TRAMITE GENERAL**



15/02/2021 15:14:55  
 MINSA-SG.-cgonzalesm  
 Página 1 de 1

Tipo Documento: MEMORANDUM N° Expediente: 21-017588-002 /  
 N° Documento: 022-2021-FCC-GADM/MINSA Operador: MINSA-DM.-ksalinasc  
 Fecha Registro: 15/02/2021 10:11  
 Interesado: DM.-CARBONE CAMPOVERDE FERNANDO IGNACIO  
 Asunto: DECLARACION JURADA SOBRE VACUNACION CONTRA LA COVID-19

N°	Destinatario (1)	Prio	Ind. (2)	Fecha Registro	Emitente (3)
1	SG.-YANCOURT RUIZ SILVIANA GABRI ELA-SECRETARIO(A) GENERAL	URG	2,6	15/02/2021	DM.-CARBONE CAMPOVERDE FERNANDO IGNACIO-ASESOR(A)
2	SEGURO INTEGRAL DE SALUD--	URG	6,15	15/02/2021	SG.-YANCOURT RUIZ SILVIANA GABRI ELA-SECRETARIO(A) GENERAL
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

CLAVE INDICACION DEL MOVIMIENTO			CLAVE PRIORIDAD
01 Aprobación	06 Por Corresponderle	11 Archivar	(B) Baja
02 Atención	07 Para Conversar	12 Acción Inmediata	(I) Inmediato
03 Su Conocimiento	08 Acompañar Antecedente	13 Prepare Contestación	(MB) Muy baja
04 Opinión	09 Según Solicitado	14 Proyecto Resolución	(N) Normal
05 Informe y Devolver	10 Según lo coordinado	15 Ver Observación	(U) Urgente

N°	OBSERVACIONES POR MOVIMIENTO
2	OFICIO N°820-2021-SG/MINSA

(1) Use Código (2) Use Clave (3) Use Iniciales

**IMPORTANTE NO DESGLOSAR ESTA HOJA**



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Secretaría General

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
"Año del Bicentenario del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

**OFICIO N° 820-2021-SG/MINSA**

Señora Jefa (e)  
**CECILIA MELBA MÁ CÁRDENAS**  
Seguro Integral de Salud -SIS  
Presente.-

ASUNTO : Declaración Jurada

REFERENCIA : Memorándum N° 022 -2021-FCC-GADM/MINSA  
Expediente N° 21-017588-001

FECHA : Lima, 15 FEB. 2021

Tengo el agrado de dirigirme a usted, por especial encargo del Despacho Ministerial con relación al documento de la referencia, mediante el cual se requiere su Declaración Jurada, así como las de todo su personal, relacionadas con la aplicación de la vacuna candidata, sin ser parte de los ensayos clínicos a cargo de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y/o Universidad Mayor de San Marcos.

En ese sentido, adjunto al presente el formato de declaración jurada, a fin que sea completado por todo su personal, sin distinción del vínculo laboral y/o contractual y remitidas a esta Secretaría General en el plazo de 2 días a partir de la notificación de la presente.

Atentamente,

  
  
SILVIANA G. YANCOURT RUIZ  
Secretaría General  
Ministerio de Salud

cc DM



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"



**MEMORANDUM N° 022-2021-FCC-GADM/MINSA**

Para : **Abog. SILVIANA YANCOURT RUIZ**  
Secretaria General

Asunto : Declaración Jurada sobre vacunación contra la COVID-19

Fecha : Lima, **15 FEB. 2021**

Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente y, por especial encargo del Ministro de Salud, le pido que proceda de inmediato a solicitar mediante la forma de Declaración Jurada la información pertinente a todo el equipo del sector de la gestión, según lo solicitado por la Presidencia del Consejo de Ministros y ampliando la solicitud a todos los funcionarios y/o trabajadores vinculados (Directores Generales, Directores Ejecutivos, Asesores, Asistentes, Choferes u otros), sin distinción de la forma de su vínculo laboral en el MINSa. Asimismo, debe incluirse a las OGDs y a los institutos especializados.

Sin otro particular, es propicia la oportunidad para manifestarle los sentimientos de mi especial consideración.

Atentamente,

**FERNANDO CARBONE GAMPOVERDE**  
Asesor  
Despacho Ministerial

**DECLARACIÓN JURADA**

Quien suscribe, declara bajo juramento, que:

1. Fui invitado para recibir la vacuna candidata de SINOPHARM, sin ser parte de los ensayos clínicos, entre setiembre 2020 y febrero 2021.	SI	NO
2. De ser afirmativa la pregunta 1, indique de quien recibió la invitación: .....		
3. Indique si le colocaron la vacuna, en el periodo antes indicado.	SI	NO
4. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la primera dosis. Fecha y lugar: .....	SI	NO
5. De ser afirmativa la pregunta 1, indique si recibió la segunda dosis de dicho producto. Fecha y el lugar: .....	SI	NO
6. Invité a otras personas relacionadas al Sector o de sus ámbitos familiares o amicales a recibir dicha dosis.	SI	NO
7. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		
8. Tengo conocimiento que otras personas de mi ámbito personal, amical o laboral han recibido dosis de vacunas	SI	NO
9. De ser afirmativa la respuesta anterior, indicar que personas son: .....		

Asimismo, declaro conocer que la presente declaración se encuentra sujeta al principio de presunción de veracidad y al principio de privilegio de controles posteriores, establecidos en el TUO de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2019-JUS.

NOMBRE: .....

CARGO QUE OCUPA : .....

DNI N° .....

FECHA:.....

FIRMA .....

21-077588-113

CD

*[Handwritten mark]*

**ANEXO 266**

0029



HOJA DE ENVIO DE TRAMITE GENERAL



18/02/2021 15:02:12  
MINSa-DM.-agaspar  
Página 1 de 1

Tipo Documento: OTRO DOCUMENTO  
N° Documento: S/N

N° Expediente: 21-019413-001 /  
Operador: MINSa-DM.-agaspar  
Fecha Registro: 18/02/2021 15:02

Interesado: SG./OTRANS-CAMACHO LAZARTE MARIO RAFAEL  
Asunto: HACE LLEGAR INFORMACIÓN CONFIDENCIAL DENTRO DEL MARCO DE LA COMISIÓN INVESTIGADORA DEL UNO DE VACUNAS

N°	Destinatario (1)	Prio	Ind. (2)	Fecha Registro	Remitente (3)
1	DM.-CARBONE CAMPOVERDE FERNANDO IGNACIO-ASESOR(A)	URG	6,15	18/02/2021	SG./OTRANS-CAMACHO LAZARTE MARIO RAFAEL-DIRECTOR(A) EJECUTIVO(A)
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

CLAVE INDICACION DEL MOVIMIENTO

- 01. Aprobación
- 02. Atención
- 03. Su Conocimiento
- 04. Opinión
- 05. Informe y Devolver

- 06. Por Corresponderle
- 07. Para Conversar
- 08. Acompañar Antecedente
- 09. Según Solicitado
- 10. Según lo coordinado

- 11. Archivar
- 12. Acción Inmediata
- 13. Prepare Contestación
- 14. Proyecte Resolución
- 15. Ver Observación

CLAVE PRIORIDAD

- (B) Baja
- (I) Inmediato
- (MB) Muy baja
- (N) Normal
- (U) Urgente

N°	OBSERVACIONES POR MOVIMIENTO
1	SE ADJUNTA SOBRE CERRADO LACRADO

(1) Use Código

(2) Use Clave

(3) Use Iniciales

**IMPORTANTE NO DESGLOSAR ESTA HOJA**

SECTOR SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



N° 332-2020-OGITT-INS

**RESOLUCIÓN DIRECTORAL**

Lima, 26 de agosto del 2020

Visto, el expediente N° 00017090-20, mediante el cual **UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**, solicita **Modificación / Ampliación de Listado de Productos y Suministros a utilizar en el ensayo clínico N° 51-20 titulado: "ENSAYO CLINICO DE FASE III, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-COV-2 EN LA POBLACION SANA DE 18 AÑOS A MÁS EN PERÚ"**, según protocolo **SIDIDI 203150**, patrocinado y representado en el Perú por: **Universidad Peruana Cayetano Heredia**;

**CONSIDERANDO:**

Que, el numeral XV del Título Preliminar de la Ley N° 26842 - Ley General de Salud, establece que el Estado promueve la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud; asimismo, en su Artículo 28°, preceptúa que la investigación experimental con personas debe ceñirse a la legislación especial sobre la materia y a los postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que actualicen los referidos postulados;

Que, mediante el literal a) numeral 136.1 del artículo 136 del Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud aprobado por Decreto Supremo N° 008-2017 SA, se establece que el Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Adscrito al Ministerio de Salud, en concordancia con el Decreto Legislativo N° 1161 Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, que establece en sus artículos 3 y 4 que el Ministerio de Salud es el ente Rector del Sector Salud y comprende entre varias materias del ámbito de su competencia, la de investigación y tecnología en salud;

Que, conforme lo establece el artículo 5 del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2003-SA, el Instituto tiene como misión la promoción, desarrollo y difusión de la investigación científica tecnológica y la prestación de servicios de salud en los campos de salud pública, el control de las enfermedades transmisibles y no transmisibles, la alimentación y nutrición, la producción de biológicos, el control de la calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, la salud ocupacional y protección del ambiente centrado en la salud de las personas y la salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de servicio de la población;

Que, el artículo 6 del Reglamento antes mencionado, determina los objetivos estratégicos institucionales del Instituto Nacional de Salud, entre otros, el desarrollo de investigaciones en salud para la prevención de riesgo, protección del daño, recuperación de la salud y rehabilitación de las capacidades de las personas;



Que, el Reglamento de Ensayos Clínicos, aprobado con Decreto Supremo N° 021-2017-SA, en sus artículos 6 y 7 establece que el Instituto Nacional de Salud es la autoridad encargada a nivel nacional de velar por el cumplimiento del presente Reglamento y demás normas conexas que rigen la autorización y ejecución de los ensayos clínicos, a través de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica;

Que, mediante Resolución Directoral N° 306-2020-OGITT/INS del 18 de agosto del 2020 se autorizó la ejecución del ensayo clínico;

Que, según documentos de visto con fecha 26 de agosto del 2020, **Universidad Peruana Cayetano Heredia** solicita Modificación /Ampliación de Listado de Productos y Suministros a utilizar en el ensayo clínico;

Que, la Oficina Ejecutiva de Investigación, previa evaluación, considera que la solicitud de Modificación / Ampliación de Listado de Productos y Suministros a utilizar en el ensayo clínico antes mencionado, cumple técnica y administrativamente con los requisitos establecidos en el artículo 77 del Reglamento de Ensayos Clínicos;

Con el visado del Director Ejecutivo de la Oficina Ejecutiva de Investigación de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica del Instituto Nacional de Salud;

De conformidad con los artículos 7 y 84 del Reglamento de Ensayos Clínicos aprobado por Decreto Supremo N° 021-2017 SA;


**SE RESUELVE:**

**Artículo 1°.- AUTORIZAR a UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA la Modificación de las Condiciones de Autorización del Ensayo Clínico bajo la modalidad de Modificación / Ampliación de Listado de Productos y Suministros a utilizar en el Ensayo Clínico N°51-20 titulado: "ENSAYO CLINICO DE FASE III, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-COV-2 EN LA POBLACION SANA DE 18 AÑOS A MÁS EN PERÚ" según protocolo SIDIDI 203150 de acuerdo al detalle que en el anexo FOR-OGITT-033 "Listado de Productos y suministros a utilizar en el ensayo clínico" de fecha 25/08/2020, forma parte de la presente Resolución.**

**Artículo 2°.-** Todos los materiales e insumos que se utilizarán para el desarrollo total del ensayo clínico no tienen un valor comercial, sino un valor nominal.


**Artículo 3°.-** Notificar la presente Resolución al recurrente.

Regístrese y comuníquese,

  
Med. FRANCO ROMANI ROMANI  
Director General  
Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EC.051-20



	<b>FORMULARIO</b>	FOR-OGITT-033
	<b>LISTADO DE PRODUCTOS Y SUMINISTROS A UTILIZAR EN EL ENSAYO CLÍNICO</b>	Edición N° 02

**INSTITUCION SOLICITANTE** (Patrocinador u OIC):  
UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

**INFORMACION GENERAL DEL ENSAYO CLINICO**

Título del ensayo clínico:  
"Ensayo Clínico de Fase III, Aleatorio, Doble Ciego y Controlado con Placebo paralelo, para Evaluar la Seguridad y la Eficacia Protectora de la Vacuna Inactivada contra el SARS-CoV-2 en la Población Sana de 18 años o más, en Perú"

Patrocinador: Universidad Peruana Cayetano Heredia

Nota: de existir más de una empresa/institución/otro con delegación de responsabilidades añadir los espacios necesarios

Fase Clínica del estudio: I  II  III  IV  Post estudio  
Código de protocolo: 203150  
Código del ensayo clínico (INS): RNE 21309

**CENTROS DE INVESTIGACION DONDE SE USARÁ LOS PRODUCTOS DE INVESTIGACION Y SUMINISTROS**

N°	Nombre de los Centros de Investigación	Cantidad del Producto de investigación*	Número de pacientes enrolados*
1	Centro de Estudios Clínicos-UPCH RCI-33	27800 *	6000

*\* La primera etapa contempla inmunizar 6000 voluntarios, a dos dosis cada una. De no haber razones para no continuar, se expandirá el estudio a más centros de investigación o se aumentará el enrolamiento en los dos centros existentes hasta completar 12,000 voluntarios inmunizados, lo que con 2.5% extra para potenciales reemplazos hace 24,600 dosis.*

**PRODUCTO EN INVESTIGACION (INCLUIR PLACEBO Y/O COMPARADOR ACTIVO)**

\*Por cada lote, adjuntar el certificado de análisis y rotulado de acuerdo al artículo 91 del Reglamento de Ensayos Clínicos


Indicar el producto en investigación innovador que se usara en el ensayo clínico:

- Autorización del ensayo clínico
- Ampliación del listado de suministro
- Modificación del listado de suministro

**En caso en que el listado de productos de investigación y suministro se modifique, se adjuntará los siguientes documentos**

Modificación de número de lote	Modificación de fabricante y/o país
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Certificado de análisis</li> <li>▪ Proyecto de rotulado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Certificado de buenas prácticas de manufactura</li> <li>▪ Certificado de análisis</li> <li>▪ Proyecto de rotulado</li> </ul>

\*Nota: los datos serán completados cuando el ensayo clínico se encuentre en ejecución o desarrollándose


	<b>FORMULARIO</b>	FOR-OGITT-033
	<b>LISTADO DE PRODUCTOS Y SUMINISTROS A UTILIZAR EN EL ENSAYO CLÍNICO</b>	Edición N° 02

N°	Nombre del Producto o Código correspondiente	Nombre del ingrediente farmacéutico o Activo (IFA)	Forma farmacéutica y vía de administración	Concentración	Nombre del Fabricante	Nombre del Exportador	Cantidad	Número de lote o Sistema de codificación*
1	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	Solution for parenteral injection (intramuscular)	200WU/dose for per human use, 0.5 mL/dose	Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd.	China National Biotec Group Company Limited	8200 Syringes	202006011
2	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	Solution for parenteral injection (intramuscular)	4µg/dose for per human use, 0.5 mL/dose	Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd.	China National Biotec Group Company Limited	11400 Syringes	2020075026
3	Placebo/Aluminum Adjuvant of Inactivated SARS-CoV-2 vaccine	Placebo/Aluminum Adjuvant of Inactivated SARS-CoV-2 vaccine	Solution for parenteral injection (intramuscular)	0.5 mL/dose, 0.5mL for per human use	Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd.	China National Biotec Group Company Limited	8200 syringes	202006002

\*Si considera el sistema de codificación es indispensable adjuntar la descripción respectiva

Si alguno de los productos en investigación cuenta con autorización para su uso en investigación en seres humanos en otros países de alta vigilancia sanitaria (EEUU, Comunidad Europea, Japón, Canadá, Australia, etc).

N°	Nombre o Código	País/es	Forma Farmacéutica y vía de administración	Concentración	Número de autorización	Fecha de autorización	Indicaciones

	<b>FORMULARIO</b>	FOR-OGITT-033
	<b>LISTADO DE PRODUCTOS Y SUMINISTROS A UTILIZAR EN EL ENSAYO CLÍNICO</b>	Edición N° 02

Si el producto en investigación cuenta con registro sanitario en nuestro país indicar:

N°	Nombre Comercial	Forma Farmacéutica y vía de administración	Concentración	Número de registro sanitario	Indicaciones	Nombre del representante legal

Si alguno de los productos en investigación cuenta con autorización de comercialización en otro país indicar:


N°	Nombre Comercial	País/es	Forma Farmacéutica y vía de administración	Concentración	Indicaciones	Nombre del titular de la autorización de comercialización

**Marque todas las categorías a las que pertenecen los productos en investigación que se utilizarán el ensayo clínico**

	Producto en investigación de origen químico
	Producto en investigación de origen biológico
	Hemoderivado
x	Vacuna
	Terapia génica
	Terapia celular
	Organismo modificado genéticamente
	Radiofármaco
	Alérgeno
	Recursos terapéuticos naturales
	Producto homeopático
	Estupefaciente, psicotrópicos, precursores de uso médico
	Gas medicinal
	Otro(s)


**Indicar otros productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios que se usaran en el ensayo clínico\***

Producto Farmacéutico							
N°	Nombre del Producto	Nombre del ingrediente farmacéutico(s) Activo(s)	Forma farmacéutica y vía de administración	Concentración	Nombre del Proveedor	País de origen	Cantidad

	<b>FORMULARIO</b>	FOR-OGITT-033
	<b>LISTADO DE PRODUCTOS Y SUMINISTROS A UTILIZAR EN EL ENSAYO CLÍNICO</b>	Edición N° 02

\*Nota: Las definiciones y requisitos de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios están comprendidos en el DS N° 016-2011/SA y sus respectivas modificatorias y la Ley N°29459.

<b>Dispositivo médico/producto sanitario**</b>						
N°	Nombre del Dispositivo	Modelo	Marca	Nombre del Proveedor	País de origen	Cantidad
1	Medical protective mask	KN95	NA	China National Biotec Group Company Limited	China	5000
2	Surgical Mask	NA	NA	China National Biotec Group Company Limited	China	10000
3	Disposable Vinyl Examination Gloves	NA	NA	China National Biotec Group Company Limited	China	5000
4	Medical Disposable Protective Clothing	NA	NA	China National Biotec Group Company Limited	China	2300
5	Medical isolation face mask	NA	NA	China National Biotec Group Company Limited	China	800
6	Medical Goggles	NA	NA	China National Biotec Group Company Limited	China	1500
7	Disposable Medical shoes cover	NA	NA	China National Biotec Group Company Limited	China	5000
8	Medical surgical cap	NA	NA	China National Biotec Group Company Limited	China	12000
9	Isolation Gown	NA	NA	China National Biotec Group Company Limited	China	2500
10	High-Flow Heated Respiratory Humidifiers	NA	NA	China National Biotec Group Company Limited	China	4

	<b>FORMULARIO</b>	FOR-OGITT-033
	<b>LISTADO DE PRODUCTOS Y SUMINISTROS A UTILIZAR EN EL ENSAYO CLÍNICO</b>	Edición N° 02

11	infrared thermometer	NA	NA	China National Biotec Group Company Limited	China	100
12	Fingertip Pulse Oximeter	NA	NA	China National Biotec Group Company Limited	China	80
13	Mobile ICU ventilator	VG70	Aeonmed	China National Biotec Group Company Limited	China	2
14	Reactivos para prueba molecular	NA	NA	China National Biotec Group Company Limited	China	Cantidad necesaria para 7200 pruebas

\*\*En caso se describa un producto sanitario no se completará la casilla "Modelo"

Indicar otros suministros que se usaran en el ensayo clínico					
N°	Nombre del Producto	Presentación	Nombre del Fabricante o Proveedor	País de origen se importa	Cantidad

REPRESENTANTE LEGAL DEL PATROCINADOR U OIC			
Nombres y Apellidos	Juan Miyahira Arakaki		DNI: 08069048
Correo electrónico	Juan.miyahira@upch.pe	Teléfono o celular:	Fecha:
		3190000	25/08/2020
A la firma esta solicitud, declaramos que los productos en investigación y suministros listados serán utilizados exclusivamente en el protocolo del ensayo clínico en mención			
UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA  DR. JUAN MIYAHIRA ARAKAKI APODERADO LEGAL			
Firma:	_____		

**ANEXO 265**



HOJA DE ENVIO DE TRAMITE GENERAL

25/02/2021 11:36:34  
 MINSA-DM.-mbarrios  
 Pagina 1 de 1



Tipo Documento: OFICIO  
 N° Documento: 062-2021-CIUV/MINSA

N° Expediente: 21-020603-001 /  
 Operador: MINSA-DM.-mtejada  
 Fecha Registro: 22/02/2021 12:55

Interesado: DM.-CARBONE CAMPOVERDE FERNANDO IGNACIO  
 Asunto: PEDIDO DE INFORMACION PARA LA COMISION INVESTIGADORA DE VACUNAS

N°	Destinatario (1)	Prio	Ind (2)	Fecha Registro	Remitente (3)
1	INS-CABEZAS SANCHEZ CESAR AUGUSTO	NORM	2	22/02/2021	DM.-CARBONE CAMPOVERDE FERNANDO IGNACIO-ASESOR(A)
2	COMISION INVESTIGADORA SOBRE EL USO DE VACUNAS EXPERIMENTALES DURANTE EL ESTUDIO DE SINOPHARM ..	NORM	6,15	25/02/2021	INS-CABEZAS SANCHEZ CESAR AUGUSTO
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

CLAVE INDICACION DEL MOVIMIENTO			CLAVE PRIORIDAD
01. Aprobación	06 Por Corresponderle	11 Archivar	(B) Baja
02. Atención	07 Para Conversar	12. Acción Inmediata	(I) Inmediato
03. Su Conocimiento	08 Acompañar Antecedente	13. Prepare Contestación	(MB) Muy baja
04. Opinión	09 Según Solicitado	14. Proyecto Resolución	(N) Normal
05. Informe y Devolver	10 Según lo coordinado	15 Ver Observación	(U) Urgente

N°	OBSERVACIONES POR MOVIMIENTO
2	OFICIO N° 536-2021-JEF-OPE/INS ADJUNTA (01) CD

(1) Use Código (2) Use Clave (3) Use Iniciales

IMPORTANTE NO DESGLOSAR ESTA HOJA



0037

Tres mil cuarenta y uno. 3041

Jesús María, 25 FEB. 2021

OFICIO N° 536-2021-JEF-OPE/INS

Jefatura  
Cápac Yupanqui N° 1400  
Jesús María - Lima 11  
Central: 748-1111  
e-mail: jefatura@ins.gob.pe  
postmaster@ins.gob.pe  
Web: www.ins.gob.pe

Centro Nacional  
de Salud Pública  
Cápac Yupanqui N° 1400  
Jesús María - Lima 11  
Central: 748-1111  
e-mail: cnsp@ins.gob.pe

Centro Nacional de  
Alimentación y Nutrición  
Tizon y Bueno N° 276  
Jesús María - Lima 11  
Central: 748-1111  
e-mail: ncan@ins.gob.pe

Centro Nacional  
de Control de Calidad  
Av. Defensores del Morro  
N° 2268 (ex Huaylas)  
Chromiles - Lima 9  
Central: 748-0000  
e-mail: cncc@ins.gob.pe

Centro Nacional  
de Productos Biológicos  
Av. Defensores del Morro  
N° 2268 (ex Huaylas)  
Chromiles - Lima 9  
Central: 748-0000  
e-mail: cnpb@ins.gob.pe

Centro Nacional  
de Salud Intercultural  
Av. Defensores del Morro  
N° 2268 (ex Huaylas)  
Chromiles - Lima 9  
Central: 748-0000  
e-mail: cens@ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud  
Ocupacional y Protección del  
Ambiente para la Salud  
Las Amapolas N° 350  
Lince - Lima 14  
Central: 748-1111  
e-mail: censoas@ins.gob.pe

Oficina General  
de Administración  
Av. Defensores del Morro  
N° 2268 (ex Huaylas)  
Chromiles - Lima 9  
Central: 748-0000  
e-mail: oga@ins.gob.pe

Señor  
Fernando Ignacio Carbone Campoverde  
Presidente  
Comisión Investigadora sobre el uso de vacunas experimentales durante el estudio de  
SINOPHARM en el Perú  
Ministerio de Salud

Asunto : Remito información sobre el Ensayo Clínico N° 051-2020.

Referencia: Oficio N° 062-2021-CIUV/MINSA

Me dirijo a usted con la finalidad de hacerle llegar adjunto al presente el Proveído N° 054  
2021-OGITT/INS, remitido por la Oficina General de Investigación y Transferencia  
Tecnológica de esta institución.

Dicho documento, contiene la respuesta remitida por el Comité Nacional Transitorio  
de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión Ética de los Ensayos  
Clínicos de la Enfermedad COVID-19, sobre la normativa interna y las declaraciones  
de ausencia de conflictos de interés y confidencialidad de los mismos.

  
César Cabezas Sánchez  
JEFE  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

RJR/CHS  
Exp.: 4508-2021





PERÚ

Ministerio  
de Salud

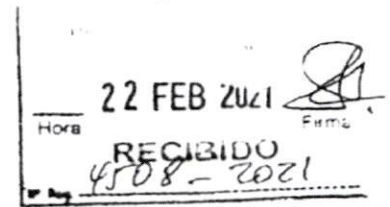
Despacho Ministerial

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia

OFICIO N° 062 -2021-CIUV/MINSA

Lima, 22 FEB. 2021

Doctor.  
**César Augusto Cabezas Sánchez**  
Jefe Institucional  
Instituto Nacional de Salud  
Presente. -



Tengo el agrado de dirigirme a usted para saludarlo, en atribución a lo establecido en la Resolución Ministerial N° 225-2021, que crea la Comisión Sectorial, adscrita al Ministerio de Salud, que tiene como objeto elaborar un informe que contenga los resultados de la investigación de los hechos en relación a la aplicación de la vacuna candidata contra la COVID-19 del laboratorio SINOPHARM a personal del Ministerio de Salud u otras entidades del Sector, fuera del marco del ensayo clínico correspondiente.

Al respecto, con la finalidad de cumplir con la misión encomendada y contando con un plazo perentorio para la entrega del informe, el que se cumple el día miércoles 24 de febrero, se solicita remitir a esta Comisión en el término de un día los siguientes documentos:

1. Normativa interna del CNTEI-COVID19 conforme lo establecido en el numeral 5.2.2 del Procedimiento para la revisión ética de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19.
2. Las declaraciones de ausencia de conflictos de interés y confidencialidad de los miembros del CNTEI-COVID19 conforme el numeral 5.3.1 del Procedimiento para la revisión ética de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19.

Hago propicia la oportunidad para expresarle mi especial consideración y estima personal.

Atentamente,

**FERNANDO IGNACIO CARBONE CAMPOVERDE**  
Presidente

Comisión Investigadora sobre el uso de vacunas experimentales durante  
el estudio de SINOPHARM en el Perú  
Resolución Ministerial N° 225-2021

MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

NOTA INFORMATIVA N° 060-2021-OEI-OGITT/INS

A : Médico Cirujano  
Raul Timana Ruiz  
Director General de la OGITT

ASUNTO : Requerimiento de información

REFERENCIA : Oficio N°062-2021-CIUUV/MINSA,  
Reg. 4508-2021


FECHA : Jesús María, 24 de febrero del 2021

25 FEB 2021

Me dirijo a usted, a fin de poner en su conocimiento la respuesta del CNTEI-COVID19 mediante Carta N°079-2021 de fecha 23 de febrero 2021, en atención al Oficio N°062-2021-CIUUV/MINSA, en el cual solicita:

- Normativa interna del CNTEI-COVID19 conforme lo establecido en el numeral 5.2.2 del Procedimiento para la revisión ética de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID19.
- Las declaraciones de ausencia de conflictos de interés y confidencialidad de los miembros del CNTEI-COVID19 conforme el numeral 5.3.1 del Procedimiento para la revisión ética de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19.

Atentamente,

  
Med. CATHERINE L. HERNÁNDEZ SOTOMAYO  
Directora Ejecutiva  
Oficina Ejecutiva de Investigación - OGITT  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD


Adj. Carta N°079-2021 + CD

PROVEIDO N° 054-2021-OGITT/INS

Visto, la Nota Informativa N° 060-2021-OEI-OGITT/INS, que antecede, el suscrito lo hace suyo en todos sus extremos, por lo que se remite a la Jefatura Institucional, para proseguir con las acciones correspondientes.

Jesús María, 25 FEB 2021

  
Med. RAUL A. TIMANA RUIZ  
Director General  
Oficina General de Investigación y Prestación Tecnológica  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

INSTITUTO NAC. DE SALUD  
JEFATURA  
25 FEB 2021  
**RECIBIDO**  
Hora: 8:45 Folio: ..... Firma: 

RTR/CES/KCM

057

24 FEB. 2021

3:40

C

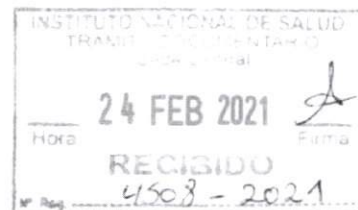
Tres mil cuarenta y tres. 3043

**Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión Ética de los Ensayos Clínicos de la Enfermedad COVID 19**

Carta CNTEI-079-2021

Lima, 23 de febrero de 2021

Señor Doctor  
**César Cabezas Sánchez**  
Jefe Institucional  
Instituto Nacional de Salud  
Presente.-



De nuestra consideración:

Es grato saludarlo y asimismo en referencia a la solicitud expresada en el oficio N.º 062 – 2021 CIUV/MINSA.

En tal sentido y en relación a la solicitud de la remisión de:

1. Normativa interna del CNTEI-COVID19 conforme lo establecido en el numeral 5.2.2 del Procedimiento para la revisión ética de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19.
2. Las declaraciones de ausencia de conflictos de interés y confidencialidad de los miembros del CNTEI-COVID19 conforme el numeral 5.3.1 del Procedimiento para la revisión ética de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19.

Remitimos los siguientes documentos:

- a. Resolución Directoral 120-2020 OGITT/INS donde se aprueban los Procedimientos Operativos del Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la evaluación y supervisión éticas de los ensayos clínicos en COVID-19, que en el numeral 9 sobre Responsabilidades de los miembros, inciso c) se menciona de "Abstenerse de participar en la revisión de los protocolos de investigación en los que medie un conflicto de interés.
- b. Declaraciones de ausencia de conflicto de interés y de confidencialidad de los miembros del CNTEI COVID-19 presentadas en su momento al inicio de las actividades del CNTEI, una vez confirmada oficialmente la lista de miembros.
- c. Declaraciones juradas de los miembros del CNTEI COVID-19 de no haber participado en procesos de vacunación por fuera del plan gubernamental.
- d. Fragmentos de las Actas de sesiones del CNTEI en las que se revisó y deliberó alrededor del ensayo clínico de fase 3 de Sinopharm. En estas se advierte la abstención por conflicto de intereses y retiro de la sesión de Roxana Lescano en la primera sesión de revisión (ACTA N° 18-2020/CNTEI-COVID-19, de fecha 11 de agosto de 2020), su ausencia en la segunda sesión de revisión (ACTA N° 19-2020/CNTEI-COVID-19, de fecha 17 de agosto de 2020), y, nuevamente, su abstención por conflicto de intereses y retiro en una tercera sesión en la que se deliberó acerca del seguimiento ético alrededor de dicho ensayo clínico (ACTA N° 27-2020/CNTEI-COVID-19, de fecha 26 de octubre



### Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión Ética de los Ensayos Clínicos de la Enfermedad COVID 19

- de 2020). Cabe anotar que una vez aprobado el ensayo clínico, este es evaluado por los revisores principales.
- e. Carta al Patrocinador y al investigador principal para esclarecer los hechos alrededor de la vacunación por fuera del ensayo, ante la toma de conocimiento por los miembros del Comité a través de medios de comunicación masivos.
  - f. Otros documentos relacionados a acciones tomadas por el Comité luego de este incidente

En relación a los documentos presentados debemos informar lo siguiente:

1. El CNTEI se ha adherido escrupulosamente a sus procedimientos en todas y cada una de sus reuniones. En el caso particular de Roxana Lescano Guevara, ella refirió su conflicto de interés desde la primera revisión del ensayo clínico y se abstuvo de participar tanto en la primera como en las reuniones subsiguientes, así como en toda revisión y decisión que no haya requerido la participación de los miembros en pleno. Todo este proceso ha quedado registrado en las actas del Comité, así como en correos y documentación oficial elaborada por el CNTEI.
2. Una vez que el CNTEI se enteró por primera vez a través de medios de comunicación respecto a las vacunaciones irregulares por fuera del ensayo clínico. El CNTEI emprendió las siguientes acciones:
  - a. Solicitar al patrocinador y al investigador principal información acerca de la vacunación irregular y por fuera del marco del ensayo, y de ser el caso que pertenezcan a las vacunas del ensayo o de otro lote, indicar bajo qué criterios se ha dispuesto a realizar dicha actividad.
  - b. Solicitar al patrocinador la suspensión del Investigador Principal y otras personas de su equipo vinculadas a este hecho.
  - c. Reorganizar el Comité de evaluación de seguridad y datos (llamado DSMB) por tener a uno de sus miembros en la lista de vacunados irregularmente
  - d. Realizar un pleno extraordinario evaluar la situación de Roxana Lescano Guevara, quien tenía dos familiares dentro de la lista de vacunados. La Dra Lescano se desempeñaba además como Secretaria Técnica del CNTEI (quien se abstuvo de participar oportunamente en las sesiones referidas al ensayo clínico en cuestión). El CNTEI aceptó su renuncia.
  - e. Realizar un pleno extraordinario con miembros titulares y alternos del CNTEI, en el que se acordó lo siguiente:
    - i. Elegir al Secretario Técnico Interino del CNTEI
    - ii. Solicitar a los patrocinadores de todos ensayos clínicos que tengan como investigador principal al Dr. Germán Málaga, procedan a su reemplazo por otro miembro del equipo de investigación, debido a la falta de idoneidad ética a la luz del incidente del uso irregular de vacunas por fuera del ensayo clínico fase 3 de Sinopharm.

El propósito y competencias legales de todo Comité de Ética de Investigación es, ante todo, velar por la seguridad y respeto a los participantes de un ensayo clínico. Asimismo, utilizamos siete criterios que definen qué hace a una investigación ética, entre ellos, resaltamos el valor científico y la valoración riesgo-beneficio, que permiten al Comité tener una valoración que tenga al participante del ensayo como centro de los cuidados que todo investigador debe tener.



**Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión Ética de los Ensayos Clínicos de la Enfermedad COVID 19**

Por otro lado, es importante que todo investigador demuestre integridad, tanto ética como científica, y estos atributos son valorados no solo por las capacitaciones sino también por las acciones durante la investigación. Por ello, todo sistema de investigación está basado en la buena fe y cooperación entre todos los actores participantes en un ensayo clínico, sea investigadores, voluntarios, patrocinadores y entidades regulatorias. Este intangible es cualidad humana que se presume, se respeta y se va confirmando constantemente a lo largo del desarrollo de una investigación.

El CNTEI, a lo largo de su existencia ha desarrollado sus acciones basadas en postulados éticos que no se deben perder en ninguna circunstancia. Sin más que agregar, nos despedimos.



Aldo Vivar  
Presidente CNTEI-COVID19



CD'

contiene

Prov. 054-2021-06 ITT

4508-2021

**ANEXO 264**

# Sesiones → Grabaciones

( )

( )

**ANEXO 263**

0516



**HOJA DE ENVIO DE TRAMITE GENERAL**



19/02/2021 17:34:11  
MINSa-DM -agaspar  
Página 1 de 1

Tipo Documento: CARTA N° Expediente: 21-020145-001 /  
 N° Documento: CAR 002-2021-OAL-UPCH Operador: MINSa-DM -agaspar  
 Fecha Registro: 19/02/2021 17:34  
 Interesado: UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA--  
 Asunto: HACE LLEGAR INFORMACION EN SOBRE LACRADO EN REFERENCIA DEL OFICIO N° 035-2021-CIUU-MINSA

N°	Destinatario (1)	Prio	Ind (2)	Fecha Registro	Remitente (3)
1	DM-CARBONE CAMPOVERDE FERNANDO IGNACIO-ASESOR(A)	NORM	6,15	19/02/2021	UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA--
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

CLAVE INDICACION DEL MOVIMIENTO			CLAVE PRIORIDAD
01 Aprobación	06 Por Corresponderle	11. Archivar	(B) Baja
02 Atención	07 Para Conversar	12. Acción Inmediata	(I) Inmediato
03 Su Conocimiento	08 Acompañar Antecedente	13. Prepare Contestación	(MB) Muy baja
04 Opinión	09 Según Solicitado	14. Proyecto Resolución	(N) Normal
05 Informe y Devolver	10 Según lo coordinado	15. Ver Observación	(U) Urgente

N°	OBSERVACIONES POR MOVIMIENTO
1	SE ADJUNTA SOBRE LACRADO

(1) Use Código (2) Use Clave (3) Use Iniciales

**IMPORTANTE. NO DESGLOSAR ESTA HOJA**



Lima, 19 de febrero de 2021

**CAR N° 002-2021/OAL-UPCH**



Señor  
**FERNANDO IGNACIO CARBONE CAMPOVERDE**  
Presidente

Comisión Investigadora sobre el uso de vacunas experimentales durante el estudio de SINOPHARM en el Perú  
**MINISTERIO DE SALUD.**

**Referencia:** Oficio N° 035-2021-CIUV/MINSA

De mi consideración:

Por la presente comunicación, me dirijo a usted por especial encargo del Señor Rector, con la finalidad de dar respuesta al oficio de la referencia, a través del cual se solicita información relacionada con el ensayo clínico de la vacuna Sinopharm.

Sobre el particular, es preciso señalar que toda la información relacionada al ensayo clínico, se encuentra a cargo del equipo de investigación del Centro de Estudios Clínicos - UPCH RCI 33 y la Unidad de Ensayos Clínicos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM); en atención a ello y con la finalidad de poder atender vuestra solicitud, se ha procedido a requerirse al Dr. Hugo García Lescano, como Coordinador del Centro de Estudios Clínicos - UPCH RCI 33.

Con fecha 19 de febrero del año en curso, mediante comunicación s/n, el Dr. Hugo García Lescano, Coordinador del Centro de Estudios Clínicos - UPCH RCI 33, nos ha remitido su respuesta, la misma que acompañamos, en un sobre lacrado, a la presente comunicación.

Respecto al cumplimiento del Protocolo de Investigación, precisamos que el Consejo Universitario de nuestra casa de estudios, ha conformado una Comisión Investigadora sobre los hechos relacionados al lote de 3.200 dosis adicionales de la vacuna de Sinopharm.

Finalmente, indicar que la información y documentación adjunta tiene carácter confidencial; es por tal motivo, que solicitamos se de el tratamiento de confidencialidad tomando las medidas de seguridad que garanticen su reserva.

Sin otro particular, hago oportuna la ocasión para reiterarle los sentimientos de mi especial estima.

Atentamente,

Dra. Melissa San Martín Brancano  
Apoderada Legal

## SECTOR SALUD

## INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



N° 306-2020-OGITT-INS

## RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima, 18 de agosto 2020

Visto, el expediente N°00015878-20, mediante el cual la UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA, solicita la autorización del ensayo clínico titulado "ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-CoV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ" según protocolo SIDIDI 203150, patrocinado y representado en el Perú por UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA; así como, el Informe N° 594-2020-OEI-OGITT-OPE/INS emitido por la Oficina Ejecutiva de Investigación de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica del Instituto Nacional de Salud;

## CONSIDERANDO:

Que, el numeral XV del Título Preliminar de la Ley N° 26842 - Ley General de Salud, establece que el Estado promueve la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud; asimismo, en su Artículo 28°, preceptúa que la investigación experimental con personas debe ceñirse a la legislación especial sobre la materia y a los postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que actualicen los referidos postulados;

Que, mediante el Literal a) Numeral 136.1 del Artículo 136° del Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud aprobado por Decreto Supremo N°008-2017 SA, se establece que el Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Adscrito al Ministerio de Salud, en concordancia con el Decreto Legislativo N°1161 - Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, que establece en sus Artículos 3° y 4° que el Ministerio de Salud es el ente Rector del Sector Salud y comprende entre varias materias del ámbito de su competencia, la de investigación y tecnología en salud;

Que, conforme lo establece el Artículo 5° del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud, aprobado mediante Decreto Supremo N°001-2003-SA, el Instituto tiene como misión la promoción, desarrollo y difusión de la investigación científica tecnológica y la prestación de servicios de salud en los campos de salud pública, el control de las enfermedades transmisibles y no transmisibles, la alimentación y nutrición, la producción de biológicos, el control de la calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, la salud ocupacional y protección del ambiente centrado en la salud de las personas y la salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de servicio de la población;

Que, el Artículo 6° del Reglamento antes mencionado, determina los objetivos estratégicos institucionales del Instituto Nacional de Salud, entre otros, el desarrollo de investigaciones en salud para la prevención de riesgo, protección del daño, recuperación de la salud y rehabilitación de las capacidades de las personas;



Que, el Reglamento de Ensayos Clínicos, aprobado con Decreto Supremo N°021-2017-SA, en su Artículo 7° establece que el Instituto Nacional de Salud es la autoridad encargada a nivel nacional de velar por el cumplimiento del presente Reglamento y de las normas conexas que rigen la autorización y ejecución de los ensayos clínicos, así como dictar las disposiciones complementarias que se requieran para su aplicación. Asimismo, mediante su Artículo 6° dispone que la realización de ensayos clínicos requiere de previa autorización mediante Resolución Directoral otorgada por la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica del Instituto Nacional de Salud, o quien haga sus veces, en las condiciones y bajo los requisitos que establece dicho Reglamento;

Que, mediante Decreto Supremo N° 008-2020-SA se declaró la Emergencia Sanitaria a nivel nacional, por el plazo de noventa (90) días calendario, por la existencia del COVID-19 y mediante Decreto Supremo N°020-2020-SA se proroga la misma a partir del 10 de junio de 2020 hasta por un plazo de noventa (90) días calendario; y se dictaron medidas de prevención y control para evitar la propagación del COVID-19; así como, mediante Decreto de Urgencia N° 025-2020 se dicta medidas urgentes y excepcionales destinadas a reforzar el sistema de vigilancia y Respuesta Sanitaria frente al COVID-19 en el territorio nacional, disponiendo que el Ministerio de Salud, en cumplimiento de su función rectora, es el órgano encargado de planificar, dictar, dirigir, coordinar, supervisar y evaluar todas las acciones orientadas a la prevención, protección y control de la enfermedad producida por el COVID-19, con todas las instituciones públicas y privadas, personas jurídicas y naturales que se encuentren en el territorio nacional;

Que, mediante Decreto Supremo N° 014-2020-SA, el Ministerio de Salud, estableció medidas para asegurar el adecuado desarrollo de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19 en el marco de la emergencia sanitaria a nivel nacional, con la finalidad de fomentar la realización en ensayos clínicos para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad COVID-19, y proteger los derechos, bienestar y seguridad de los sujetos de investigación, cumpliendo la normativa internacional de ética en investigación; disponiendo además, en su artículo 4 que, el Instituto Nacional de Salud apruebe, los procedimientos para la revisión ética; así como los procedimientos de autorización y supervisión de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19;

Que, el artículo 5 del precitado Decreto Supremo, autoriza al Instituto Nacional de Salud que conforme el Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la evaluación y supervisión ética de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19;

Que, mediante la Resolución Jefatural N°096-2020-J-OPE/INS, se conformó el "Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión Ética de los Ensayos Clínicos de la enfermedad COVID-19";

Que, mediante la Resolución Jefatural N° 097-2020-J-OPE/INS, se aprobó el documento del sistema de gestión denominado "Procedimiento para la Revisión Ética de ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19, en el marco de la emergencia sanitaria nacional declarada, con el objetivo de asegurar la revisión ética de los ensayos clínicos para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad COVID-19 por parte del "Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión Ética de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19";

Que, mediante Resolución Jefatural N° 098-2020-J-OPE/INS, se aprobó el documento "Procedimiento de Autorización para la realización de los Ensayos Clínicos de la Enfermedad COVID-19", que establece los procedimientos de carácter administrativo y técnico para la presentación, evaluación y autorización



SECTOR SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



Nº 306-2020-OGITT-INS

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

de los ensayos clínicos destinados para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad COVID-19, en el marco de la emergencia sanitaria nacional por esta enfermedad;

Que, mediante Oficio N°670-2020-DIGEMID-DG-DPF/MINSA de fecha 17 de agosto del 2020, se remite el Informe Técnico N°083-2020-DIGEMID-DPF-AESC/MINSA, otorgando OPINION FAVORABLE sobre el perfil de seguridad y calidad del producto en investigación;

Que, se desprende del Informe N° 594-2020-OEI-OGITT-OPE/INS que el presente ensayo clínico es un estudio fase 3, aleatorizado, ciego y controlado que se realizará con 2 vacunas inactivadas de SARS-CoV-2 y como placebo para el grupo control al adyuvante hidróxido de aluminio, para evaluar la seguridad y la eficacia protectora de la vacuna en la población sana de 18 años o más en el Perú;

Que, acorde al Reglamento de Ensayos Clínicos (REC) aprobado por Decreto Supremo N° 021-2017-SA, el cual en sus artículos 27°, 28° y 29° establece que la obligación del patrocinador de otorgar indemnización por el daño que un sujeto de investigación pueda sufrir como consecuencia del uso del producto en investigación o por un procedimiento o intervención realizado con el propósito de la investigación, es independiente de la vigencia o cobertura disponible de la póliza de seguro contratada. Por lo tanto, será objeto de resarcimiento o indemnización por parte del Patrocinador "Todo daño al sujeto de investigación como consecuencia de su participación en el ensayo clínico";

Que, visto el Informe N° 594-2020-OEI-OGITT-OPE/INS, la Directora de la Oficina Ejecutiva de Investigación de la OGITT del INS, señala previa evaluación, que la Solicitud de Autorización para la realización del Ensayo Clínico Titulado "ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-CoV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ", según protocolo SIDIDI 203150, cumple técnica y administrativamente con los requisitos establecidos en la Resolución Jefatural N° 098-2020-J-OPE/INS, así como con el Reglamento de Ensayos Clínicos, en el marco de las medidas implementadas para asegurar el adecuado desarrollo de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19 en nuestro país;

Con el visado de la Directora Ejecutiva de la Oficina Ejecutiva de Investigación de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica del Instituto Nacional de Salud;

De conformidad con el Artículo 6° del Reglamento de Ensayos Clínicos, aprobado con Decreto Supremo N°021-2017-SA;

SE RESUELVE:

Artículo 1°. - AUTORIZAR al Patrocinador UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA la realización del Ensayo Clínico N°051-20, "ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA



**EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-CoV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ**, según protocolo SIDIDI 203150, estudio que tendrá una vigencia de 16 meses a partir de la fecha.

Así mismo, los documentos correspondientes al ensayo clínico autorizado son los siguientes:

- Protocolo de investigación versión 1.3, con fecha 17 de agosto del 2020
- Consentimiento informado, versión 1.2, con fecha 17 de agosto del 2020
- Consentimiento informado para la pareja embarazada, versión 1.0, del 15 de agosto del 2020. 7.
- Consentimiento informado para personas con discapacidad intelectual, versión 1.0, 17 de agosto del 2020.

**Artículo 2°.** - El ensayo clínico tendrá como centros de investigación:

- Institución de Investigación: **Universidad Peruana Cayetano Heredia**  
Centro de Investigación: **RCI 33 Centro de Estudios Clínicos - UPCH**  
Investigador Principal: **Germán Javier Málaga Rodríguez**

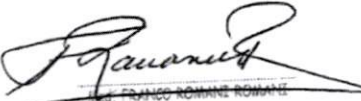
**Artículo 3°.** - **UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**, en calidad de Patrocinador, deberá cumplir con el decimocuarto considerando y las obligaciones que le corresponden de acuerdo a lo dispuesto en el Reglamento de Ensayos Clínicos aprobado mediante D.S. N°021-2017-SA. Asimismo, deberá presentar Informes de Avance de periodicidad **TRIMESTRAL**.

**Artículo 4°.** - Todos los materiales e insumos que se utilizarán para el desarrollo total del ensayo clínico no tienen un valor comercial, sino un valor nominal, y están contenidos en el FOR-OGITT-033: "Listado de productos y suministros a utilizar en el ensayo clínico" de fecha 16 de agosto del 2020, que forma parte de la presente Resolución.


**Artículo 5°.** - Notificar a **UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**, la presente Resolución, representado por el Señor Juan Miyahira Arakaki, identificado con DNI N° 08069048, en calidad de Representante legal para conocimiento y fines pertinentes.

Regístrese y comuníquese,



  
Dr. FRANCO ROMÁN ROMÁN  
Director General I+D+i  
Dirección General de Investigación y Transferencia Tecnológica  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EC 051-20

	FORMULARIO	FOR-OGITT-033
	<b>LISTADO DE PRODUCTOS Y SUMINISTROS A UTILIZAR EN EL ENSAYO CLÍNICO</b>	Edición N° 02

**INSTITUCION SOLICITANTE** (Patrocinador u OIC):  
UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

**INFORMACION GENERAL DEL ENSAYO CLINICO**

Título del ensayo clínico:	"Ensayo Clínico de Fase III, Aleatorio, Doble Ciego y Controlado con Placebo paralelo, para Evaluar la Seguridad y la Eficacia Protectora de la Vacuna Inactivada contra el SARS-CoV-2 en la Población Sana de 18 años o más, en Perú"	
Patrocinador:	Universidad Peruana Cayetano Heredia	
Nota: de existir más de una empresa/institución/otro con delegación de responsabilidades añadir los espacios necesarios		
Fase Clínica del estudio: I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input checked="" type="radio"/> IV <input type="radio"/> Post estudio	Código de protocolo 203150	Código del ensayo clínico (INS): RNE 21309

**CENTROS DE INVESTIGACION DONDE SE USARÁ LOS PRODUCTOS DE INVESTIGACION Y SUMINISTROS**

N°	Nombre de los Centros de Investigación	Cantidad del Producto de investigación*	Número de pacientes enrolados*
1	Centro de Estudios Clínicos-UPCH RCI-33	24600 *	6000

\* La primera etapa contempla inmunizar 6000 voluntarios, a dos dosis cada una. De no haber razones para no continuar, se expandirá el estudio a más centros de investigación o se aumentará el enrolamiento en los dos centros existentes hasta completar 12,000 voluntarios inmunizados, lo que con 2.5% extra para potenciales reemplazos hace 24,600 dosis.

**PRODUCTO EN INVESTIGACION (INCLUIR PLACEBO Y/O COMPARADOR ACTIVO)**

\*Por cada lote, adjuntar el certificado de análisis y rotulado de acuerdo al artículo 91 del Reglamento de Ensayos Clínicos

Indicar el producto en investigación innovador que se usara en el ensayo clínico:

- Autorización del ensayo clínico  
 Ampliación del listado de suministro  
 Modificación del listado de suministro

En caso en que el listado de productos de investigación y suministro se modifique, se adjuntará los siguientes documentos

Modificación de número de lote	Modificación de fabricante y/o país
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Certificado de análisis</li> <li>▪ Proyecto de rotulado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Certificado de buenas prácticas de manufactura</li> <li>▪ Certificado de análisis</li> <li>▪ Proyecto de rotulado</li> </ul>

\*Nota: los datos serán completados cuando el ensayo clínico se encuentre en ejecución o desarrollándose

**FORMULARIO**  
**FOR-OGITT-033**  
**Edición N° 02**


**LISTADO DE PRODUCTOS Y SUMINISTROS A UTILIZAR EN EL ENSAYO CLÍNICO**

N°	Nombre del Producto o Código comercial	Nombre del ingrediente farmacéutico activo (IFA)	Forma farmacéutica y vía de administración	Concentración	Nombre del Fabricante	Nombre del Exportador	Cantidad	Número de lote o Sistema de codificación*
1	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	Solution for parenteral injection (intramuscular)	200WU/dose for per human use, 0.5 mL/dose	Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd.	China National Biotec Group Company Limited	8200 Syringes	202006011
2	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	Solution for parenteral injection (intramuscular)	4µg/dose for per human use, 0.5 mL/dose	Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd.	China National Biotec Group Company Limited	8200 Syringes	2020075026
3	Placebo/Aluminum Adjuvant of Inactivated SARS-CoV-2 vaccine	Placebo/Aluminum Adjuvant of Inactivated SARS-CoV-2 vaccine	Solution for parenteral injection (intramuscular)	0.5 mL/dose, 0.5mL for per human use	Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd.	China National Biotec Group Company Limited	8200 syringes	202006002

\*Si considera el sistema de codificación es indispensable adjuntar la descripción respectiva

Si alguno de los productos en investigación cuenta con autorización para su uso en investigación en seres humanos en otros países de alta vigilancia sanitaria (EEUU, Comunidad Europea, Japón, Canadá, Australia, etc).

N°	Nombre o Código	Países	Forma Farmacéutica y vía de administración	Concentración	Número de autorización	Fecha de autorización	Indicaciones

	<b>FORMULARIO</b>	FOR-OGITT-033
	<b>LISTADO DE PRODUCTOS Y SUMINISTROS A UTILIZAR EN EL ENSAYO CLÍNICO</b>	Edición N° 02

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Si el producto en investigación cuenta con registro sanitario en nuestro país indicar:

N°	Nombre Comercial	Forma Farmacéutica y vía de administración	Concentración	Número de registro sanitario	Indicaciones	Nombre del representante legal

Si alguno de los productos en investigación cuenta con autorización de comercialización en otro país indicar:

N°	Nombre Comercial	País/es	Forma Farmacéutica y vía de administración	Concentración	Indicaciones	Nombre del titular de la autorización de comercialización

Marque todas las categorías a las que pertenecen los productos en investigación que se utilizarán en el ensayo clínico	
<input type="checkbox"/>	Producto en investigación de origen químico
<input type="checkbox"/>	Producto en investigación de origen biológico
<input type="checkbox"/>	Hemoderivado
<input checked="" type="checkbox"/>	Vacuna
<input type="checkbox"/>	Terapia génica
<input type="checkbox"/>	Terapia celular
<input type="checkbox"/>	Organismo modificado genéticamente
<input type="checkbox"/>	Radiofármaco
<input type="checkbox"/>	Alérgeno
<input type="checkbox"/>	Recursos terapéuticos naturales
<input type="checkbox"/>	Producto homeopático
<input type="checkbox"/>	Estupefaciente, psicotrópicos, precursores de uso médico
<input type="checkbox"/>	Gas medicinal
<input type="checkbox"/>	Otro(s)

Indicar otros productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios que se usaran en el ensayo clínico*							
Producto Farmacéutico							
N°	Nombre del Producto	Nombre del ingrediente farmacéutico(s)	Forma farmacéutica y vía de	Concentración	Nombre del Proveedor	País de origen	Cantidad



FORMULARIO

FOR-OGITT-033

LISTADO DE PRODUCTOS Y SUMINISTROS A UTILIZAR EN EL ENSAYO CLÍNICO

Edición N° 02

Activo(s)	administración				

\*Nota: Las definiciones y requisitos de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios están comprendidos en el DS N° 016-2011/SA y sus respectivas modificatorias y la Ley N°29459.

Dispositivo médico/producto sanitario**						
N°	Nombre del Dispositivo	Modelo	Marca	Nombre del Proveedor	País de origen	Cantidad

\*\*En caso se describa un producto sanitario no se completará la casilla "Modelo"

Indicar otros suministros que se usaran en el ensayo clínico

N°	Nombre del Producto	Presentación	Nombre del Fabricante o Proveedor	País de origen se importa	Cantidad
1	Reactivos para prueba molecular			China	Cantidad necesaria para 7200 pruebas

REPRESENTANTE LEGAL DEL PATROCINADOR U OIC

Nombres y Apellidos	Juan Miyahira Arakaki	DNI: 08069048
Correo electrónico	Juan.miyahira@upch.pe	Teléfono o celular: Fecha:
		3190000 16/08/2020

A la firma esta solicitud, declaramos que los productos en investigación y suministros listados serán utilizados exclusivamente en el protocolo del ensayo clínico en mención

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

Firma:   
DR. JUAN MIYAHIRA ARAKAKI  
APODERADO LEGAL



80  
0510

Jesús María. 08 51 1111

OFICIO N° 946 -2020-OGITT/INS

Señor  
**JUAN MIYAHIRA ARAKAKI**  
Representante legal  
**UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**  
Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima

Jefatura  
Capac Yupanqui N° 1400  
Jesús María - Lima 11  
Central: 748-1111  
e-mail: jefatura@ins.gob.pe  
postmaster@ins.gob.pe  
Web: www.ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud Pública  
Capac Yupanqui N° 1400  
Jesús María - Lima 11  
Central: 748-1111  
e-mail: cnasp@ins.gob.pe

Centro Nacional de Alimentación y Nutrición  
Tuzón y Bueno N° 276  
Jesús María - Lima 11  
Central: 748-1111  
e-mail: cenan@ins.gob.pe

Centro Nacional de Control de Calidad  
Av. Defensores del Morro  
N° 2268 (ex Huaylas)  
Chorrillos - Lima 9  
Central: 748-0000  
e-mail: cnccc@ins.gob.pe

Centro Nacional de Productos Biológicos  
Av. Defensores del Morro  
N° 2268 (ex Huaylas)  
Chorrillos - Lima 9  
Central: 748-0000  
e-mail: cnppb@ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud Intercultural  
Av. Defensores del Morro  
N° 2268 (ex Huaylas)  
Chorrillos - Lima 9  
Central: 748-0000  
e-mail: cenasi@ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud Ocupacional y Protección del Ambiente para la Salud  
Las Amapolas N° 350  
Río - Lima 14  
Central: 748-1111  
e-mail: censoapas@ins.gob.pe

Oficina General de Administración  
Av. Defensores del Morro  
N° 2268 (ex Huaylas)  
Chorrillos - Lima 9  
Central: 748-0000  
e-mail: oga@ins.gob.pe

Presente.-

**ASUNTO** : Informe de Enmienda al EC 051-20 Protocolo SIDIDI 203150  
**REFERENCIA**: Reg N° 00017642 -2020  
Oficio N° 932-2020-OGITT/INS de fecha 04 de setiembre 2020

De mi consideración:

Tengo a bien dirigirme a usted, para saludarlo cordialmente y a la vez manifestarle que la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT), ha considerado pertinente **AUTORIZAR** la solicitud de **Informe de Enmienda al Ensayo Clínico 051-20** Titulado: **"ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-CoV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ"**, según protocolo **SIDIDI 203150**, patrocinado y representado en el Perú por **UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**. Dicho informe de enmienda corresponde al siguiente documento y centro de investigación:

- o Protocolo de investigación N° SIDIDI 203150, versión 1.4, con fecha 24 de agosto del 2020.

Centro de Investigación	Comité de Ética que aprobó la Enmienda
Universidad Peruana Cayetano Heredia RCI 33 Centro de Estudios Clínicos - UPOCH IP: Germán Javier Máiga Rodríguez	Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión de Ética de los ensayos Clínicos de la Enfermedad COVID-19

Así mismo, en esta versión autorizada se señala que el resultado de RT-PCR de COVID 19 no es un requisito para que el participante sea inoculado con la primera dosis, pero un resultado negativo si lo es para administrar la segunda dosis.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para renovar las muestras de mi consideración.

Atentamente,

Med. FRANCO ROMANI ROMANI  
Director General  
Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

FRR/CMAC  
Reg. Exp. N° 00017642-20  
EC: 051-20

Capac Yupanqui No. 1400 Jesús María, Lima 11  
Central: 748-1111 / Página Web: www.ins.gob.pe



17 AGO. 2020

Lima,

**OFICIO N° 670 2020-DIGEMID-DG-DPF/MINSA**

Sr

Juan Miyahira Arakaki

Representante Legal

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Av. Honorio Delgado N°430. Urb. Ingeniería

San Martín de Porres, Lima. -

ASUNTO : Remite opinión técnica solicitada

REFERENCIA: Anexo 01 del Expediente 20-060796-1

De nuestra consideración.

Nos dirigimos a usted, según lo establecido en el Decreto Supremo N° 014-2020-SA, y en atención al documento indicado en la referencia remitido vía electrónica por la Señora Mónica Vera Cabanillas (Coordinación de Estudios Clínicos - Universidad Peruana Cayetano Heredia), para comunicarle que al respecto del ensayo clínico titulado: "ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-COV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ" según protocolo 203150, se remite la opinión técnica solicitada al respecto del perfil de seguridad y calidad del producto en investigación.

Atentamente,

MINISTERIO DE SALUD  
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas  
  
Q.F. CARMEN TERESA PONCE FERNÁNDEZ  
Directora General

CTPF/SP/Y/GA/NFB/M/OCM/wocm  
c.c.: DPF, Arch. (02)



**INFORME TÉCNICO N° 083-2020-DIGEMID-DPF-AESC/MINSA**

A : **Q. F. Sofía Patricia Salas Pumacayo**  
Directora Ejecutiva  
Dirección de Productos Farmacéuticos

ASUNTO : Informe sobre el perfil de seguridad y calidad del producto en investigación que será utilizado en el ensayo titulado: **"ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-COV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ"** según protocolo 203150, patrocinado y ejecutado por UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA.



REFERENCIA: Anexo 01 del Expediente 20-060796-1 del 17.08.2020

ANEXO: NOTA INFORMATIVA N° 030-2020-DIGEMID-DPF-AESC-NFB/MINSA

FECHA : Lima, 17 AGO. 2020

**I. ANTECEDENTES**

➤ Este será un ensayo clínico<sup>1</sup>, de fase 3, de diseño aleatorio, doble ciego y controlado con placebo. El tamaño total de la muestra es 6.000, que se asignan aleatoriamente a la vacuna en investigación 1, la vacuna en investigación 2 y el grupo de control de placebo. Se excluirán los sujetos con síntomas compatibles, prueba rápida de anticuerpos positiva o PCR positivo. Se inocularán 2 dosis de la vacuna en investigación o placebo en el músculo deltoides de la parte superior del brazo de acuerdo con el programa de inmunización del Día 0 y el día 21-28. Después de cada dosis de vacunación, se observará al sujeto durante 30 minutos in situ y se recogerán los eventos adversos locales y sistémicos. Dentro de 0-21 / 30 días, las reacciones locales y sistémicas de los sujetos son seguidas activamente y registradas en la tarjeta de contacto de vacunación. Los eventos adversos graves (SAE) se controlarán diariamente dentro de los 12 meses posteriores a la vacunación y se realizarán un seguimiento, se registrarán e informarán según sea necesario.

El objetivo primario del estudio es evaluar la eficacia protectora de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (Vero Cell) después del ciclo completo de inmunización para prevenir enfermedades causadas por el SARS-CoV-2 en sujetos sanos de 18 años o más. Los objetivos secundarios son: evaluar la seguridad después de 2 dosis de inmunización en sujetos sanos de 18 años o más, evaluar la eficacia protectora después de 14 días de 2 dosis de inmunización

<sup>1</sup> Protocolo Código SIDISI UPCH: CN8G20200035Q, Versión 1.1, del 05 de agosto de 2020



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
"Año de la Universalización de la Salud"

PROVEIDO N° 080-2020-DIGEMID-DPF/MINSA

"Visto el INFORME N° 083-2020-DIGEMID-DPF-AESC/MINSA, que antecede, el suscrito lo hace suyo en todos sus extremos, por lo que se remite a la Dirección General de la DIGEMID para su atención correspondiente".

17 AGO. 2020

Lima,



MINISTERIO DE SALUD  
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas  
Q.F. SOFÍA PATRICIA DE LAS POMA CAYO  
Directora Ejecutiva  
Dirección de Producción Farmacéutica



para prevenir casos graves de neumonía por SARS-CoV-2 y muertes acompañadas de COVID-19, y evaluar la inmunogenicidad en 28 días y 180 días después de 2 dosis de inmunización en sujetos sanos de 18 años o más

Para el presente estudio se requerirán 2000 pacientes por brazo (6000 pacientes en total). Los brazos de tratamiento del presente estudio son:

- ❖ Vacuna en investigación 1: Vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) 200 WU/dosis para uso humano, 0,5 ml/dosis.
- ❖ Vacuna en investigación 2: Vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) 4 µg/dosis para uso humano, 0,5 ml/dosis.
- ❖ Placebo: Aluminio Adyuvante de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV. Ingrediente activo: Ninguno. Contenido de virus: Ninguno. Adyuvante: hidróxido de aluminio. Especificación: 0,5 ml / dosis, 0,5 ml para uso humano

Los criterios de inclusión principales son: sujetos sanos de 18 años o más - Al solicitar la historia clínica y el examen físico, el investigador consideró que el estado de salud estaba bien. - Las mujeres en edad fértil no están amamantando ni están embarazadas al momento de la inscripción (prueba de embarazo en orina negativa) y no planean quedar embarazadas dentro de los primeros 3 meses después de la inscripción. Se han tomado medidas anticonceptivas eficaces en las 2 semanas anteriores a la inclusión y se han continuado durante al menos tres meses después de la última dosis. - Durante todo el período de seguimiento del estudio, ser capaz y estar dispuesto a completar todo el plan de estudio prescrito. - Con capacidad para comprender los procedimientos de investigación, con consentimiento informado, firmar voluntariamente un formulario de consentimiento informado y ser capaz de cumplir con los requisitos del protocolo del estudio clínico.

Criterios de exclusión de la primera dosis - Casos confirmados de infección por SARS-CoV-2, casos sospechosos o infección asintomática - Prueba de ácido nucleico SARS-CoV-2 positiva - Tener antecedentes de SARS, infección por MERS (autoinforme, consulta in situ) - Fiebre (temperatura axilar > 37,0 °C), tos seca, fatiga, obstrucción nasal, secreción nasal, dolor faríngeo, mialgia, diarrea, dificultad para respirar y disnea en los 14 días anteriores a la vacunación. - Temperatura corporal axilar > 37,0 °C antes de la vacunación - Se han producido reacciones alérgicas graves anteriores a la vacunación (como reacciones alérgicas agudas, urticaria, disnea, edema angioneurótico o dolor abdominal) o alergia a componentes conocidos de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2. - Tiene antecedentes de convulsiones, epilepsia, encefalopatía o enfermedad mental o antecedentes familiares. - Malformaciones congénitas o trastornos del desarrollo, defectos genéticos, desnutrición severa, etc. - Enfermedades hepáticas y renales graves, hipertensión arterial incontrolable (presión arterial sistólica  $\geq$  140 mmHg, presión arterial diastólica  $\geq$  90 mmHg), complicaciones diabéticas, tumores malignos, diversas enfermedades agudas o período de ataque agudo de enfermedades crónicas. - Ha sido diagnosticado con inmunodeficiencia congénita o adquirida, infección por VIH, linfoma, leucemia u otras enfermedades autoinmunes. - Las enfermedades conocidas o sospechadas incluyen enfermedades respiratorias graves, enfermedades cardiovasculares graves, enfermedades hepáticas y renales y tumores malignos. - Historia de disfunción de la coagulación (por ejemplo,



0507

deficiencia del factor de coagulación, enfermedad de la coagulación) - Recibir terapia anti-TB - Pacientes que reciben inmunoterapia o terapia con inhibidores dentro de los 3 meses (vía oral continua o en infusión durante más de 14 días) - La vacuna viva atenuada se inocula dentro de 1 mes antes de esta vacuna, otras vacunas se inoculan dentro de los 14 días antes de esta vacuna. - Recibió hemoderivados en los 3 meses anteriores a esta vacunación. - Recibió otros medicamentos de investigación dentro de los 6 meses anteriores a esta vacuna. - El investigador juzgó otras circunstancias que no son adecuadas para este ensayo clínico.

Criterios de exclusión de la segunda dosis - Pacientes con fiebre alta (temperatura axilar  $\geq 39,0$  °C) que dura 3 días después de la dosis anterior de vacuna y reacción alérgica grave; - reacciones adversas graves con relación causal con la dosis anterior de vacuna; - Llegar al punto final de un estudio; - en el caso de los sujetos recién identificados o cursados conjuntamente que no cumplen los criterios de inclusión para la primera dosis o los criterios de exclusión para la primera dosis después de la vacunación de la dosis anterior de vacuna, el investigador determinará si deben continuar participando en el juicio; - Otras razones de exclusión que crea el investigador. Si ocurre algo de lo siguiente durante el ensayo, los sujetos relevantes no están obligados a detener el ensayo. - Se utilizaron inmunoglobulinas no específicas durante el estudio. - Administración continua de hormonas esteroides por vía oral o intravenosa durante 14 días.

El retiro temprano del sujeto de investigación significa que el sujeto no completa los procedimientos de vacunación y extracción de sangre de acuerdo con el protocolo del estudio clínico, y el investigador decide si continuar con la investigación relacionada con el seguimiento según la situación. Cuando ocurra alguna de las siguientes condiciones, el sujeto se retirará del ensayo clínico con anticipación.

- ❖ Solicitud del sujeto o tutor del sujeto para retirarse del ensayo clínico.
- ❖ Eventos adversos intolerables, relacionados o no con los fármacos de prueba.
- ❖ El estado de salud de los sujetos no les permite seguir participando en este ensayo.
- ❖ Se inocula a los sujetos con otra vacuna de investigación clínica durante el período de estudio.
- ❖ Cualquier otro motivo que considere el investigador.
- ❖ Llegar al punto final del estudio clínico.

- La salud pública global mantiene su atención en la infección causada por un nuevo coronavirus que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha denominado Covid-19. Esta epidemia, la cual ocurre en dos grandes escenarios, está evolucionando de forma rápida, de tal manera que cada día surgen nuevos datos sobre el número de enfermos y casos fatales. Hasta el momento se habían notificado 20 730 456 casos confirmados y 751 154 casos fatales en 216 países.<sup>2</sup>
- La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que los coronavirus son una extensa familia de virus que pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos. En los humanos, se sabe que varios coronavirus causan infecciones

<sup>2</sup> World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Geneva: WHO, 2020. Fecha de acceso: 11 de Agosto de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>





respiratorias que pueden ir desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS). El coronavirus que se ha descubierto más recientemente causa la enfermedad infecciosa por coronavirus COVID-19. Tanto el nuevo virus como la enfermedad eran desconocidos antes de que estallara el brote en Wuhan (China) en diciembre de 2019. La mayoría de las personas (alrededor del 80%) se recupera de la enfermedad sin necesidad de realizar ningún tratamiento especial. Alrededor de 1 de cada 5 personas que contraen COVID-19 desarrolla una enfermedad grave y tiene dificultad para respirar. Las personas mayores y las que padecen afecciones médicas previas como hipertensión arterial, problemas cardíacos o pulmonares, diabetes o cáncer tienen más probabilidades de presentar cuadros graves. Las personas de cualquier edad que tengan fiebre o tos y además respiren con dificultad, sientan dolor u opresión en el pecho o tengan dificultades para hablar o moverse deben solicitar atención médica inmediatamente.<sup>3</sup>

- El estudio no se encuentra en las bases de registro de ensayos clínicos WHO UTN, clinicaltrials.gov ni en EUDRACT.

## II. ANÁLISIS

### a. Vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 del Instituto de Productos Biológicos de Wuhan (WIBP)<sup>4</sup>

- El nuevo virus SARS-CoV-2 se identificó el 7 de enero de 2020 con el análisis de la secuencia genética. El 12 de enero se envió la secuencia del virus a la Organización Mundial de la Salud (OMS). En febrero de 2020, la OMS nombró al virus nuevo coronavirus (2019-nCoV para abreviar) y la enfermedad causada por él, COVID-19. El nuevo coronavirus pertenece al coronavirus  $\beta$ , de forma redonda u ovalada con envoltura con un diámetro de 60 a 140 nm. 2019-nCoV está estrechamente relacionado (con un 88% de identidad) con dos coronavirus similares al SARS derivados de murciélagos, bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21, recolectados en 2018 en Zhoushan, en el este de China, pero es menos similar en secuencia a SARS-CoV (alrededor del 79%) y MERS-CoV (alrededor del 50%). El análisis bioinformático indica que toda la secuencia genética de 2019-nCoV tiene la relación genética más cercana con la cepa RATG13 del coronavirus similar al SARS que llevan los murciélagos, con una homología del 96%.

El Instituto de Productos Biológicos de Wuhan (WIBP) bajo el Grupo Nacional Biotec de China (CNBG) es una empresa de propiedad estatal. CNBG está financiando la investigación y el desarrollo de una vacuna profiláctica inactivada contra el SARS-CoV-2 a la que se le ha asignado el nombre provisional de producto, "Vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2". WIBP patrocina ensayos clínicos para probar la seguridad y eficacia de la vacuna candidata contra COVID-19.

La cepa de 2019 nCoV llamada 2019-nCoV WIV04, que se utiliza en la producción de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2, se aisló de pacientes en el Hospital

<sup>3</sup> Organización Mundial de la Salud – OMS. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19). [Fecha de acceso: 11 de agosto del 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/detastes/novel-coronavirus-2019-ncov-for-public-use-coronavirus>

<sup>4</sup> INVESTIGATIONAL BROCHURE: Inactivated SARS-CoV-2 vaccine. Date: 11th May 2020. Edition No. 2.0



Jinyintan. Esta cepa se identificó y caracterizó mediante las siguientes pruebas: efecto citopático, análisis de inmunofluorescencia, prueba de proliferación viral, examen morfológico, secuenciación profunda, análisis evolutivo, alineación de secuencias y prueba de identificación. Al mismo tiempo, en el estudio de la adaptación, los resultados de las características citopáticas del virus, título del virus, antigenicidad, inmunogenicidad y estabilidad mostraron que la cepa WIV04 tenía características biológicas favorables y se consideró adecuada para la producción de vacunas.

Según el manual del investigador, el Vero Master Cell Bank (MCB) se obtuvo de ATCC CCL-81.4 cGMP Vero Kidney African Green Monkey, que ha sido probado en Charles River Laboratories y cumple con los estándares de la OMS para la caracterización y ensayos. Se realizó la siguiente batería de pruebas sobre células, utilizadas para generar el MCB:

- ❖ Esterilidad
- ❖ Pruebas bacteriostáticas y fungistáticas
- ❖ Agar micoplasma cultivable y no cultivable
- ❖ Detección y cuantificación de secuencias de ADN del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) mediante PCR con detección de amplificación por fluorescencia
- ❖ Detección y cuantificación del virus de la hepatitis A (VHA) mediante RT-PCR con un estándar de número de copias de ARN y detección de amplificación por fluorescencia
- ❖ Ensayo de transcriptasa inversa (PBRT) basado en PCR mediante detección de fluorescencia de amplificación
- ❖ Detección y cuantificación de secuencias de ADN del virus espumoso de simio (SFV) mediante PCR con detección de fluorescencia de amplificación
- ❖ Análisis de cariotipo / isoenzima, tumorigenicidad en ratones desnudos atímicos día 24

La vacuna se prepara inoculando en primer lugar células Verda Reno (células Vero) con la cepa SARS-CoV-2 WIV04. Los pasos del proceso de fabricación incluyen el cultivo, la recolección, la inactivación, la clarificación, la concentración, la inactivación secundaria, la purificación y la formulación.

El producto para administración contiene las partículas virales enteras inactivadas de la cepa SARS-CoV-2 WIV04 y los excipientes solución salina tamponada con fosfato (PBS), pH  $7,0 \pm 1,0$ , con un adyuvante de hidróxido de aluminio (Alhydrogel®). Cada volumen de dosis (0,5 ml) contiene 200 WU / dosis de SARS-CoV-2 y se suministra en jeringas precargadas.

El "WU" es una unidad establecida para el estándar de referencia de la vacuna y los lotes posteriores se calibran de acuerdo con esta unidad. Los viales se transportan y almacenan entre 2 y 8 ° C protegidos de la luz. Los datos de estabilidad indican que no hay reducción en la calidad de la vacuna cuando se almacena durante un mes entre 2 y 8 ° C.

Los resultados de las pruebas de estabilidad acelerada sugieren que la estabilidad entre 2 y 8 ° C supera significativamente un mes.



### > Estudios Preclínicos

Según el manual del investigador, se realizaron estudios no clínicos para determinar la inmunogenicidad, toxicidad (dosis única y repetida) y la posibilidad de una reacción inmunológica adversa a la vacuna.

- ❖ Se realizaron pruebas de inmunogenicidad en ratones, ratas, cobayos, conejos y monos rhesus. El régimen y la ruta de inmunización difirieron entre los experimentos con animales. Los esquemas de dosificación fueron dos o tres administraciones de vacunas (que contienen adyuvante de aluminio), administradas por vía intraperitoneal (IP) en ratones, por vía intramuscular (IM) en ratas y por vía subcutánea (SC) en cobayas y conejos. Todos los experimentos incluyeron un grupo de control adyuvante. En todos estos estudios, los aumentos en la cantidad de vacuna administrada, el número de refuerzos (uno o dos) y la duración del intervalo de refuerzo entre anticuerpos, dieron como resultado aumentos en los títulos de anticuerpos del SARS-CoV-2. A los monos Rhesus se les administró la vacuna (0,5 ml por dosis) o el control adyuvante por vía intramuscular los días 0 y 14. La extracción de sangre para la prueba de anticuerpos se realizó los días 0, 7, 14 y 21. Los resultados de las pruebas de anticuerpos mostraron que la vacuna estimuló la respuesta inmune en los monos rhesus para producir altos títulos de anticuerpos (nivel de NtAbs  $\geq 1: 1000$ )
- ❖ Se ha realizado un estudio challenge en monos Rhesus machos y hembras de 6 a 8 años de edad. Se incluyeron tres grupos en el estudio, un grupo de vacuna de dosis baja (200 WU/dosis), un grupo de vacuna de dosis alta (1000 WU/dosis) y un grupo de control de solo adyuvante de aluminio (0,5 ml/administración). Se administró vacuna con adyuvante o adyuvante solo los días 0 y 14. El día 10 después de la segunda inmunización, en condiciones de contención de bioseguridad de nivel 4, todos los animales se infectaron con  $1 \times 10^6$  TCID50 2019-nCoV mediante intubación traqueal. Los resultados mostraron que la replicación viral estaba completamente inhibida en ambos grupos de vacunas cuando el nivel de anticuerpos neutralizantes en suero en los animales era más de  $1 > 1000$ . La proliferación viral sólo se inhibió parcialmente en los animales inmunizados cuando el nivel de anticuerpos neutralizantes en suero en los animales estaba en el intervalo de 500 - 1000. Se observó un alto nivel de proliferación viral en los pulmones de los animales de control. La infección viral conduce a neumonía viral de moderada a grave y lesión alveolar aguda en el grupo de control. Con la misma dosis de infección, la lesión pulmonar causada por el virus en los animales experimentales fue de leve a moderada, cuando el nivel de anticuerpos neutralizantes en suero en los animales era bajo (500 - 1000) y se anticipaba que se resolvería por completo.
- ❖ No se ha realizado un estudio formal de farmacología de seguridad para la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2, pero la evaluación de los parámetros de farmacología de seguridad se incorporó en el estudio de toxicología de dosis repetidas de GLP en ratas y monos. No se informaron cambios relacionados con la vacuna en las observaciones clínicas, el peso



corporal y la histopatología (corazón, pulmones y cerebro) después de la administración IM de la vacuna inactivada SARS-CoV-2 (0,5 ml y 1,5 ml) en ratas SD (administrada 3 veces durante dos -periodo de la semana) y en monos cynomolgus (administrados 4 veces durante un periodo de cuatro semanas). Es importante destacar que no se informaron cambios relacionados con la vacuna en el electrocardiograma y la PA en monos.

- ❖ Se han realizado tres estudios de toxicología para la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2, un estudio de dosis única en ratas y dos estudios de dosis repetidas, uno en ratas y otro en monos cynomolgus. Los tres estudios se realizaron según los principios de conformidad con las BPL. Se realizaron pruebas de toxicología de dosis única en ratas Sprague Dawley (SD) (10 por sexo). A los animales (5/sexo/grupo) se les administró la vacuna del SARS-CoV-2 inactivado (formulación clínica) o solución salina IM (2 ml/animal dividido en cuatro volúmenes de administración de 0,5 ml). Los animales fueron observados por reacciones agudas durante cuatro horas y luego dos veces al día (mañana y tarde) durante 14 días. El peso corporal y la ingesta de alimentos de los animales se midieron con regularidad. Al final del periodo de observación (día 15), los animales fueron sacrificados y observados mediante anatomía macroscópica. Durante todo el periodo experimental, ningún animal murió o pareció estar enfermo entre los grupos de prueba y de control. No se encontró ningún efecto de la administración de la vacuna sobre la ingesta de alimentos para animales y no hubo diferencia estadística en el peso corporal en el grupo de prueba ( $p > 0.05$ ). La anatomía macroscópica patológica y la observación a simple vista no mostraron cambios anormales en los órganos y tejidos principales de los animales de cada grupo. En general, en las condiciones experimentales, en las que se inyectó IM con 4 dosis por rata la vacuna inactivada del SARS-CoV-2, no se observaron reacciones anormales obvias. La dosis máxima tolerada (MTD) en ratas es mayor o igual a 4 dosis de 0,5 ml por rata.
- ❖ Se realizaron pruebas de toxicología de dosis repetidas en ratas SD (15/sexo/grupo para el estudio de toxicidad y 5/sexo/grupo para la determinación de anticuerpos séricos) y monos cynomolgus (20 machos y 20 hembras). Las ratas recibieron 200 WU (0,5 ml, dosis baja) o 600 WU (1,5 ml, dosis alta) de vacuna, los animales de control recibieron solución salina o adyuvante administrado IM. La vacuna o el control se administró los días 0, 7 y 14. Los animales se sacrificaron tres días después de la última dosis. Los monos cynomolgus recibieron 0,5 ml (dosis baja) o 1,5 ml (dosis alta) de la vacuna inactivada del SARS-CoV-2, los animales de control recibieron solución salina o adyuvante administrado por vía intramuscular. Se administró la vacuna o el control los días 0, 7, 14 y 28 (total de cuatro administraciones). Las observaciones generales se registraron dos veces al día durante un periodo de 29 días y se realizaron pruebas detalladas semanalmente. Tanto para ratas como para monos, durante el experimento, se midieron las observaciones clínicas, el peso corporal, la ingesta de alimentos, la temperatura corporal, el examen oftálmico, la patología clínica, los subconjuntos de linfocitos T, las citocinas séricas, el anticuerpo IgG específico anti-2019-nCoV y la actividad de neutralización. Microscópicamente, no se



encontraron cambios patológicos tóxicos obvios relacionados con la vacuna de prueba o la sustancia de referencia adyuvante, excepto en el área de inyección. Los resultados de la prueba de anticuerpos mostraron que, después de la inmunización con la vacuna, se podría inducir a las ratas SD a producir los correspondientes anticuerpos neutralizantes y de unión (anticuerpos IgG específicos) contra el 2019-nCoV. No se encontraron cambios patológicos excepto por irritación local alrededor del sitio de inyección de los animales del grupo de vacuna. No se observó irritación del sitio local alrededor del sitio de inyección de los animales en el grupo de control de solución salina.

- ❖ La prueba de sensibilización se realizó utilizando cobayas Hartley macho SPF (9 por grupo). Cada uno de los conejillos de indias se sensibilizó con la vacuna mediante inyección IM de 0,1 x dosis o 1 x dosis respectivamente y luego se estimuló mediante inyección IV de 0,2 x dosis o 2 x dosis respectivamente (donde 1 x dosis = 0,5 ml). Se incluyeron animales de control con solución salina y adyuvante. No se observó ninguna reacción alérgica activa sistémica que indique un resultado de sensibilización negativo.
- ❖ La tolerancia local en el lugar de la inyección se ha evaluado como parte del estudio de toxicidad por dosis repetidas que cumple con las GLP en ratas y monos. Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección relacionadas con la vacuna después de la administración IM de la vacuna inactivada SARS-CoV-2 (0,5 ml y 1,5 ml) en ratas SD (administradas 3 veces durante un período de dos semanas) y en monos cynomolgus (4 veces durante un período de cuatro semanas; período de la semana). Bajo el microscopio, no se encontraron cambios patológicos tóxicos obvios relacionados con la vacuna de prueba o la sustancia de referencia adyuvante, excepto en el área de inyección. Lugar de inyección local: 20/20 animales en el grupo de control con adyuvante, el grupo de dosis baja y el grupo de dosis alta, respectivamente, tienen inflamación granulomatosa leve a moderada (macrófagos). Los cambios anteriores ocurren en el grupo de control de adyuvante y en el grupo de prueba, y no hubo una diferencia obvia en la incidencia y el grado de lesión, por lo que se consideró que estaban relacionados con el adyuvante de aluminio y no con la vacuna de prueba.
- ❖ Como la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 es un producto biológico, no se han realizado estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad con este producto según corresponda (OMS 2005). No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo según corresponda en esta etapa (OMS 2005). Se utilizarán métodos anticonceptivos adecuados en el ensayo clínico.

#### ➤ Estudios clínicos

Actualmente hay un primer estudio en humanos (FIH) de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 en curso en China con un diseño de escalada de dosis. A partir del 12 de abril de 2020, se ha administrado la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 a 96 voluntarios sanos (HV) de entre 18 y 59 años y a 64 HV de  $\geq 60$



años. En los ensayos clínicos, la dosis baja, media y alta representa a 2.5, 5 y 10 ug/dosis respectivamente.

En el ensayo de fase 1, los participantes fueron aleatorios e igualmente asignados a 3 grupos de dosis de vacuna (baja, media y alta dosis con contenido de proteína antigénica de 2.5, 5 y 10 µg por dosis, respectivamente, correspondientes a 100, 200 y 400 unidades de Wuhan/dosis en el protocolo) y un grupo control de adyuvante de hidróxido de aluminio (alum) solamente, y recibieron inyecciones intramusculares los días 0, 28 y 56. En el ensayo de fase 2, los participantes se dividieron al azar en 2 grupos de horarios (días 0 y 14, y días 0 y 21) utilizando el medio (5 µg) dosis. Dentro de cada grupo de programación, la proporción de vacunación y alum solo fue de 3:1.<sup>5,6</sup>

Según el manual del investigador, los datos disponibles muestran que la incidencia total de eventos adversos (EA) es del 14,38%. Entre los EA, veinte fueron de Grado 1, con una tasa de incidencia del 12,5%, incluidos 7 casos de dolor por reacción en el lugar de la inyección (4,38%), 3 casos de fiebre (<37,3 °C, 1,88%), 1 caso de vómitos (0,63%), 1 caso mareos (0,63%), 8 casos examen bioquímico anormal (5,0%). Tres fueron de grado 2, con una tasa de incidencia del 1,88%, incluidos 2 casos examen bioquímico anormal (1,25%) 1 caso Cálculo uretral (0,63%, no relacionado con la vacunación 1 caso SAE (fractura de codo). No ha habido EA de Grado 3 / Grado 4.

❖ **Estudio clínico de fase I/II de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2. Resumen de la etapa de seguridad e inmunogenicidad.**

El 16 de junio de 2020, se realizó un desenmascaramiento a medio plazo en los grupos de dosis baja y media a la edad de 18-59 años en el ensayo clínico de fase I, y a la edad de 18-59 años (0, 14 días y 0, 21 días) en el ensayo clínico de fase II.

El informe remitido en el paquete regulatorio solo analiza los datos de inmunogenicidad y seguridad por estadio en los grupos de dosis baja y media (0, 28 días) a la edad de 18-59 años 14 días después de la segunda inyección en el ensayo clínico de fase I, y a la edad de 18 a 59 años (0, 14 días y 0, 21 días) 14 días después de la segunda inyección del ensayo clínico de fase II. Entre estos datos, el resultado de inmunogenicidad se obtuvo 14 días después de la segunda inyección de inmunización, y el resultado de seguridad se obtuvo 28/30 días después de la segunda inyección de inmunización.

El objetivo principal del estudio es investigar y evaluar la seguridad de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) con diferentes dosis y diferentes esquemas de inmunización en personas sanas de 18 años o más.

<sup>5</sup> Shengli Xia Kai Duan, Yuntao Zhang et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.15543 Published online August 13, 2020  
<sup>6</sup> Centro de registro de ensayos clínicos de China. ChiCTR2000031809 Versión V1.8 Hora de creación de la versión 2020/4/12 22:41:39. Accedido en: <http://www.chictr.org.cn/hvshowproject.aspx?id=27628>



Al respecto de la inmunogenicidad, en el ensayo clínico de fase I, los títulos de anticuerpos en los grupos de 18 a 59 años (programa de 0/28 días) fueron 89,6 y 239,8 en los 14 días posteriores a la segunda inyección en el grupo de dosis baja y media respectivamente, y los múltiplos de crecimiento de anticuerpos fueron 17,9 y 48 respectivamente. En el ensayo clínico de fase II, los títulos de anticuerpos en los grupos de 18 a 59 años (programa de 0/14 días, programa de 0/21 días) fueron 113,9 y 252,4 respectivamente, y los múltiplos de crecimiento de anticuerpos fueron 22,8 y 50,5 respectivamente. Estos resultados indicaron que se indujo un alto título de anticuerpos en todos los grupos de prueba, mientras que no hubo cambios en el título en los grupos de control de placebo antes y después de la inyección.

Según la información remitida, los resultados de seguridad e inmunogenicidad de los grupos de dosis baja y media entre los 18 y 59 años de edad en los 14 días posteriores a la segunda dosis de inmunización en el ensayo clínico de fase I y el grupo de 18 a 59 años (0, 14 días) y (0, 21 días) en los 14 días posteriores a la segunda dosis de inmunización en el ensayo clínico de Fase II, muestran que la inmunización de 2 dosis de la vacuna inactivada SAR-CoV-2 tiene buena seguridad y tolerancia con una alta respuesta inmune y títulos de anticuerpos neutralizantes.

#### **b. Vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 del Instituto de Productos Biológicos de Beijing (BIBP)<sup>1</sup>**

➤ El Instituto de Productos Biológicos Co., Ltd. de Beijing (BIBP) del Grupo Nacional Biotec de China (CNBG) es una empresa de propiedad estatal. CNBG está financiando la investigación y el desarrollo de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (Vero Cell). WIBP patrocina ensayos clínicos para probar la seguridad y eficacia de la vacuna candidata contra COVID-19. Esta cepa se prepara inoculando células Vero Reno (células Vero) con una cepa SARS-CoV-2 HB02. Se formula después de cultivar, cosechar, inactivar, aclarar, concentrar, purificar y agregar adyuvante de hidróxido de aluminio. Se usa para prevenir enfermedades por coronavirus causadas por la infección por SARS-CoV-2.

La semilla de virus de la vacuna candidata se origina en el instituto de prevención y control de enfermedades virales del centro chino para el control y la prevención de enfermedades. El virus original aislado (2019-nCoV-CDC-Tan-HB02) se propagó en células Vero de BIBP para obtener la cepa P1, y luego las semillas del virus se cultivaron y propagaron en células Vero.

La estabilidad genética de los virus se analizó mediante la secuenciación del genoma completo. No se identificaron cambios de nucleótidos en el genoma completo para el clon purificado. Los agentes adventicios se examinaron mediante secuenciación profunda y ensayo de neutralización estándar con títulos altos y anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2. También se utilizaron otros métodos convencionales para la caracterización de virus requeridos por las autoridades reguladoras chinas.

<sup>1</sup> INVESTIGATIONAL BROCHURE Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine Date: April 27, 2020 Edition No.: 1.0



La línea celular Vero se utiliza como sustrato para la producción de la vacuna antipoliomielítica inactivada de la cepa Sabin producida por BIBP.

Las vacunas deben almacenarse y transportarse a 2 ~ 8 °C, lejos de la luz y para evitar la congelación.

➤ **Estudios Preclínicos**

- ❖ Se seleccionaron treinta y seis cobayas Hartley macho SPF y se dividieron aleatoriamente en 4 grupos con 9 animales en cada grupo, incluido el grupo de vacuna de dosis alta, el grupo de vacuna de dosis baja, el grupo de control negativo y el grupo de control positivo. Se sensibilizaron mediante inyección intramuscular en D1, D3 y D5, mientras que se sensibilizaron mediante inyección intravenosa en D19 y / o D26. Los animales de los grupos 1 ~ 4 se sensibilizaron mediante inyección intramuscular de la vacuna de prueba o el control en sus extremidades traseras, una vez cada dos días para un total de 3 inyecciones (D1, D3, D5) .14 días después de la última sensibilización (D19), los primeros 3 animales de cada grupo se estimularon mediante inyección intravenosa en las patas y se observaron durante al menos 30 minutos, después de la inyección. Si todos los animales de cada grupo de dosis de la vacuna de prueba tienen síntomas de reacción alérgica, los animales restantes de cada grupo serán estimulados el mismo día. Los animales restantes en el grupo de control negativo, el grupo de control positivo y el grupo sin reacción alérgica fueron estimulados nuevamente 21 días después de la última sensibilización (D26). Durante la prueba, se necesitan pruebas complementarias para las muestras que causan la primera reacción alérgica. En las condiciones experimentales, cada uno de los conejillos de indias se sensibilizó con la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (Vero Cell) mediante inyección intramuscular de 0,1 dosis y 1 dosis respectivamente, y luego se estimuló mediante inyección intravenosa de 0,2 dosis y 2 dosis respectivamente, que no provocó una reacción alérgica activa sistémica. La reacción alérgica activa sistémica en cobayas fue negativa.
- ❖ En estudios de toxicidad aguda, se utilizaron veinte ratas SD (10 machos y 10 hembras) en el experimento y se dividieron al azar en 2 grupos según el sexo, a saber, grupo de control negativo y grupo de prueba, con 5 machos y 5 hembras en cada grupo. Los animales del grupo de control negativo recibieron una inyección de 1,5 ml de cloruro de sodio por vía intramuscular, y los animales del grupo de prueba recibieron 1,5 ml / 3 dosis de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (células Vero) (8 µg por dosis). Durante el período de prueba, los síntomas de reacción tóxica aguda de todos los animales se observaron continuamente durante al menos 4 horas después de la administración, y luego se observaron una vez cada mañana y tarde durante 14 días. El peso corporal y la ingesta de alimentos de los animales se miden periódicamente. Al final del período de observación (D15), los animales fueron sacrificados y observados mediante anatomía macroscópica. Durante el estudio, no se encontró muerte en cada grupo de animales, y no se encontró ninguna reacción anormal en la observación clínica. En comparación con los animales del grupo de control negativo del mismo sexo en el mismo





período, no hubo diferencia estadística en el peso corporal en el grupo de prueba ( $P > 0,05$ ). No se encontró ningún efecto de la administración de fármacos sobre la ingesta de alimentos para animales. La anatomía macroscópica patológica y la observación a simple vista mostraron que no hubo cambios anormales en los órganos y tejidos principales de los animales de cada grupo. Los resultados preliminares son los siguientes. En las condiciones experimentales, la Vacuna Inactivada SARS-CoV-2 (Vero Cell) se inyectó intramuscularmente con 4 dosis por rata. No se encontró ninguna reacción anormal obvia en ratas SD, y la dosis máxima tolerada (MTD) de los animales fue mayor o igual a 3 dosis por rata.

- ❖ En los estudios de toxicidad de dosis repetida en ratas, se dividieron al azar 200 ratas SD, la mitad machos, en 10 grupos de acuerdo con su peso corporal. Se utilizaron 150 ratas en los grupos de prueba principales, grupo 1 ~ 5, para el estudio toxicológico (15 machos y 15 hembras / grupo) y 50 ratas en los grupos satélite, grupo 6 ~ 10 se utilizaron para la determinación de anticuerpos séricos (5 machos y 5 mujer / grupo). Durante la prueba, los animales del grupo de control negativo recibieron una inyección de cloruro de sodio (grupos 1 y 6), mientras que los grupos de prueba fueron 2, 4, 8 o 16  $\mu\text{g}$  por animal que recibieron la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (células Vero) (grupos 2 y 7, 3 y 8, 4 y 9, 5 y 10, respectivamente). Las dosis de los grupos 2-4 y 7-9 fueron de 0,5 ml / dosis y las dosis de los grupos 1, 5, 6 y 10 fueron de 1 ml / dosis. La vía de administración de los animales de cada grupo fue la inyección intramuscular, una vez a la semana, con un total de 2 veces. Los primeros 10 animales por sexo en el grupo 1 ~ 5 se sacrificaron en D11, y los últimos 5 animales / sexo se observaron durante 2 semanas de recuperación y se sacrificaron en D22. En las condiciones experimentales, se administró la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) a ratas SD mediante inyección intramuscular repetida, una vez a la semana durante 2 veces en total. Se observó un aumento transitorio de la proteína reactiva aguda en cada grupo y se observó localmente una reacción de irritación que podría estar relacionada con el adyuvante de aluminio, pero no se observó una reacción tóxica sistémica obvia. También se observó un aumento de IL-6 en D11 del grupo de 8  $\mu\text{g}$ . Se detectaron en animales ciertos niveles de anticuerpo IgG anti-proteína S y anticuerpo neutralizante. No se observó reacción inmunotóxica. El NOAEL fue de 16  $\mu\text{g}$  por animal.
- ❖ En estudios de toxicidad de dosis repetidas en monos, un total de 40 monos que se alimentan de cangrejos (20 por género) se dividieron en 4 grupos (5 / sexo / grupo) y se inyectaron intramuscularmente con un control negativo. Durante el experimento, grupo de animales de 2, 4 y 8  $\mu\text{g}$  de observaciones clínicas, peso corporal, temperatura corporal, electrocardiograma, presión arterial, saturación de oxígeno en sangre, examen oftalmológico e indicadores patológicos clínicos (hemogramas, índices de función de coagulación sanguínea, bioquímica sanguínea y urinaria), análisis), distribución de subconjuntos de linfocitos (CD3 + y CD3 +, CD4 + y CD3 + CD8 +, CD20 + y CD3 +, CD4 + / CD3 + CD8 +), citocinas (TNF alfa, IFN - gamma, IL 2, IL - 4, IL 5 e IL-6), la proteína C reactiva, el complemento y el peso de las vísceras



no han visto la anomalía obvia. La Vacuna Inactivada SARS-CoV-2 (Célula Vero) se administró a monos cynomolgus, dosificando 1 vez a la semana, durante tres semanas consecutivas cuatro veces, en 2, 4 y 8 µg por dosis, solo inyección local visible de reacción irritante relevante (caracterizada por inflamación granulomatosa leve a severa, la abstinencia del fármaco es un cierto grado de recuperación después de 2 semanas), no se observó una reacción de toxicidad sistémica obvia, los animales pueden detectar un cierto nivel de proteína S y anticuerpo neutralizante IgG, no se observó reacción de inmunotoxicidad. Por lo tanto, el NOAEL fue de 8 µg.

- ❖ Los resultados de las pruebas de inmunogenicidad muestran que la vacuna muestra una buena inmunogenicidad en diferentes animales. Se pueden producir anticuerpos neutralizantes y anticuerpos de unión 7 días después de una dosis de inmunización, y se pueden estimular títulos altos de anticuerpos neutralizantes y anticuerpos de unión para que se produzcan después de una dosis de inmunización de refuerzo a intervalos de 7 o 14 días.
- ❖ En estudios preclínicos, la dosis baja, media y alta representa a 2, 4 y 8 µg/dosis respectivamente.
- ❖ En la evaluación de la protección de los monos rhesus con un programa de inmunización de 3 dosis de vacunas, los grupos experimentales consistieron en el grupo de vacuna de dosis baja (2 µg/dosis), el grupo de vacuna de dosis alta (8 µg/dosis) y el grupo de control negativo. Había 4 monos rhesus en los grupos de dosis baja y alta, y 2 monos en el grupo modelo. Inyección intramuscular de tres dosis, programa de inmunización durante 0-7-14 días. A los 3 días después de la última dosis de inoculación, todos los animales del grupo de control, el grupo de dosis alta y el grupo de dosis baja se infectaron con SAR-CoV-2 mediante intubación traqueal. El volumen de inoculación fue de 1 ml y el contenido de virus fue de  $1 \times 10^6$  DICT50. Se recolectaron hisopos de garganta y anales 3, 5 y 7 días después de la exposición para medir la carga viral. Siete días después del desafío, todos los monos fueron sacrificados, su carga viral del tejido pulmonar y el examen patológico. En el grupo modelo, no hubo un aumento significativo de la temperatura corporal después del desafío. Se detectaron altos niveles de carga viral en el frotis faríngeo, el frotis anal y el tejido pulmonar, y el tejido pulmonar mostró neumonía intersticial grave. En el grupo de dosis baja, no hubo temperatura corporal anormal. La carga viral promedio de la torunda faríngea y la torunda anal disminuyó en 2,15 µg y 1,90 µg respectivamente 7 días después de la exposición. 2 de los hisopos (n = 4) fueron negativos en la detección del virus del tejido pulmonar, lo que redujo significativamente los cambios patológicos de los tejidos pulmonares de los animales probados. Se sugirió que la inmunización a dosis baja se realizó 3 veces y el virus fue atacado 3 días después de la última inmunización, mostrando un efecto protector obvio. No se observó ADE. En el grupo de dosis alta, no hubo temperatura corporal anormal. La carga viral media de la torunda de garganta y la torunda anal disminuyó en 2,78 µg y 0,96 µg, respectivamente, 7 días después de la exposición. Tres de ellos (n = 4) fueron negativos para el virus del tejido pulmonar, lo que redujo significativamente los cambios patológicos del tejido



pulmonar de los monos rhesus (3/4). Se sugirió que la inmunización a dosis alta se realizó 3 veces y el virus fue atacado 3 días después de la última inmunización, mostrando un efecto protector obvio. No se observó ADE.

#### > Estudios clínicos

##### ❖ Resumen de seguridad del ensayo clínico de fase I de la vacuna BIBP SARS-CoV-2 (Vero Cell), inactivada, Instituto de Productos Biológicos Co., Ltd. de Beijing

El ensayo clínico de fase I de la vacuna BIBP SARS-CoV-2 (Vero Cell), inactivada, fue diseñado para ser aleatorizado, doble ciego, controlado en paralelo con placebo. Los sujetos se dividieron en tres grupos de edad: grupo de 18 a 59 años, grupo de  $\geq 60$  años y grupo de 3 a 17 años, cada uno de los cuales se dividió en tres subgrupos: grupo de dosis baja, grupo de dosis media y grupo de dosis alta. En el estudio clínico de Fase I, el procedimiento de inmunización consistió en 3 dosis (a los 0, 28, 56 días) y la proporción de la vacuna de prueba con respecto al placebo en cada grupo de dosis fue de 3:1. En la actualidad, las personas de 18 a 59 años grupo y el grupo de  $\geq 60$  años se han inscrito. En los ensayos clínicos, la dosis baja, media y alta representa a 2, 4 y 8 ug/dosis respectivamente. Los resultados de seguridad de los 3 grupos de dosis durante 0-7 días se resumen a continuación:

##### • Grupo de dosis baja (2 ug/dosis)

Después de que 32 sujetos de 18 a 59 años fueron vacunados con la primera dosis de la vacuna, se encontraron un total de 11 eventos adversos dentro de 0 a 7 días (9 reacciones adversas relacionadas con la vacuna), una tasa de incidencia del 34,38%. De ellos, 10 con una gravedad de grado 1 y una tasa de incidencia del 31,25%, 1 con una gravedad de grado 2 y una tasa de incidencia del 3,13%. No hubo eventos adversos de grado 3 o superior, o SAE.

Después de que 32 sujetos de  $\geq 60$  años fueron vacunados con la primera dosis de vacuna, se encontró un total de 1 evento adverso (1 relacionado con la vacuna) en el sitio de vacunación (local) dentro de 0-7 días, con una tasa de incidencia de 3,13% y una gravedad de grado 1.

Después de que 64 sujetos fueron vacunados con la primera dosis de vacuna, se encontró un total de 12 eventos adversos dentro de 0-7 días (10 reacciones adversas relacionadas con la vacuna), una tasa de incidencia del 18,75%. De ellos, 11 con una gravedad de grado 1 y una tasa de incidencia del 17,19%, 1 con una gravedad de grado 2 y una tasa de incidencia del 1,56%. No hubo eventos adversos de grado 3 o superior, o SAE.

Tabla 1. Resumen de eventos adversos 0-7 días después de la inmunización (grupo de dosis baja)





Age group	Types of adverse reactions		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total	Incidence (%) (N=32)	Related to vaccine
18-59 years	Local symptoms	Pain	3	0	0	3	9.38	3
		Redness	1	0	0	1	3.13	1
	Systemic symptoms	Fever*	3	0	0	3	9.38	3
		Other Symptoms	Solar dermatitis	1	0	0	1	3.13
		erythema	1	0	0	1	3.13	1
		palpitation	1	0	0	1	3.13	1
		toothache	0	1	0	1	3.13	0
≥ 60 years old	Local symptoms	Pain	1	0	0	1	3.13	1
Total (%) (N=64)			11	1	0	12	12.50	10
			17.19	1.56	0	18.75	/	15.63

Note: \* Body temperature is measured as axillary temperature

- **Grupo de dosis media (4 ug/dosis)**

Después de que 32 sujetos de entre 18 y 59 años fueron vacunados con la primera dosis de la vacuna, se encontraron un total de 6 eventos adversos (5 reacciones adversas relacionadas con la vacuna) dentro de 0 a 7 días, con una tasa de incidencia del 18,75%. Entre ellos, 6 con una gravedad de grado 1 y una tasa de incidencia del 18,75%. No se produjeron eventos adversos de grado 2 o superior, ni SAE.

Después de que 32 sujetos ≥ 60 años fueron vacunados con la primera dosis de vacuna, se encontraron un total de 8 eventos adversos (6 reacciones adversas relacionadas con la vacuna) dentro de 0 a 7 días, con una tasa de incidencia del 25,00%. Entre ellos, 2 con una gravedad menor de grado 1 y una tasa de incidencia del 6,25%; 6 con una gravedad de grado 1 y una tasa de incidencia del 18,75%. Sin eventos adversos de grado 2 o superior, o SAE.

Después de que 64 sujetos fueron vacunados con la primera dosis de vacuna, se encontró un total de 14 eventos adversos dentro de 0 a 7 días (11 reacciones adversas relacionadas con la vacuna), una tasa de incidencia del 21,88%. De ellos, 2 con una gravedad menor de grado 1 y una tasa de incidencia del 3,13%, 12 con una gravedad de grado 1 y una tasa de incidencia del 18,75%. No hubo eventos adversos de grado 2 o superior, o SAE.



Tabla 2 Resumen de eventos adversos 0-7 días después de la vacunación (grupo de dosis media)

Age group	Bad Type	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total	% (N=32)	Related to vaccine	
18-59 years	Local symptoms	Pain	2	0	0	2	6.25	2
		swelling	1	0	0	1	3.13	1
	itch	1	0	0	1	3.13	1	
Systemic symptoms	Fever *		1	0	0	1	3.13	1
		Rhinorrhoea	1	0	0	1	3.13	0
	Other Symptoms							
≥ 60 years old	Local symptoms	Pain	3	0	0	3	9.38	3
		Redness	0	0	0	2	6.25	2
	Systemic symptoms	Headache	1	0	0	1	3.13	0
		Diarrhea	1	0	0	1	3.13	1
Other Symptoms	Rhinorrhoea	1	0	0	1	3.13	0	
Total (%) (N=64)			12	0	0	14	/	11
			18.75	0	0	21.88	/	17.19

Note: \* Body temperature is measured as axillary temperature

• Grupo de dosis alta (8 ug/dosis)

Después de que 32 sujetos de entre 18 y 59 años fueron vacunados con la primera dosis de vacuna, se encontraron un total de 9 eventos adversos (9 reacciones adversas relacionadas con la vacuna) dentro de 0 a 7 días, con una tasa de incidencia del 28,13%. Entre ellos, 1 con una gravedad menor de grado 1 y una tasa de incidencia del 3,13%, 7 con una gravedad de grado 1 y una tasa de incidencia del 21,88%, 1 con una gravedad de grado 2 y una tasa de incidencia del 3,13%. No se produjeron eventos adversos de grado 2 o superior, o SAE.

Después de que 32 sujetos ≥ 60 años recibieron la primera dosis de vacuna, se encontraron un total de 7 eventos adversos (7 reacciones adversas relacionadas con la vacuna) dentro de 0 a 7 días, con una tasa de incidencia del 21,88%. Entre ellos, 6 con una gravedad de grado 1 y una tasa de incidencia del 18,75%, 1 con una gravedad de grado 2 y una tasa de incidencia del 3,13%. Sin eventos adversos de grado 3 o superior, o SAE.

Después de que 64 sujetos fueron vacunados con la primera dosis de vacuna, se encontró un total de 16 eventos adversos dentro de 0 a 7 días (16 reacciones adversas relacionadas con la vacuna), una tasa de incidencia del 25%.



Tabla 3. Resumen de eventos adversos 0-7 días después de la vacunación (grupo de dosis alta)

Age group	Reaction Type	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total	% (N=32)	Related to vaccine	
18-59 years	Local symptoms	Pain	3	0	0	3	9.38	3
		Redness	1	0	0	1	3.13	1
		swelling	1	1	0	2	6.25	2
	Systemic symptoms	Fever*	2	0	0	2	6.25	2
		Other Symptoms	drowsiness	1	0	0	1	3.13
≥ 60 years old	Local symptoms	Pain	3	0	0	2	6.25	3
		Induration	1	1	0	2	6.25	2
		Fever*	0	0	1	1	3.13	0
	Systemic symptoms	Diarrhea	1	0	0	1	3.13	0
		Fatigue	1	0	0	1	3.13	1
		Headache	1	0	0	1	3.13	1
		muscle pain	1	0	0	1	3.13	1
Total (%) (N=64)		16	2	1	19	9.38	17	
		25.00	3.13	1.56	29.69	/	26.56	

Note: \* Body temperature is measured as axillary temperature

❖ **Estudio clínico de fase I/II de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2, Instituto de Productos Biológicos Co., Ltd. de Beijing (ChiCTR2000032459)**

El 28 de junio de 2020, se llevó a cabo un desenmascaramiento provisional en los grupos de dosis baja y media de 18 a 59 años en el ensayo clínico de fase I, y en el grupo de dosis media de 18 a 59 años (D0,14 y horarios D0,21) en ensayo clínico de fase II. En los ensayos clínicos, la dosis baja, media y alta representa a 2, 4 y 8 ug/dosis respectivamente.

El informe remitido en el paquete regulatorio solo analiza los datos provisionales de seguridad e inmunogenicidad en los grupos de dosis baja y dosis media entre las edades de 18-59 años en 14 días después de la segunda dosis de vacunación en el ensayo clínico de fase I, y en el grupo de dosis media entre las edades de 18-59 años (D0,14 y D0,21) en 14 días después de la segunda dosis del ensayo clínico fase II de vacunación. Entre estos datos, el resultado de inmunogenicidad se obtuvo 14 días después de la segunda dosis de vacunación y el resultado de seguridad se obtuvo 28/30 días después de la segunda dosis de vacunación.

El objetivo principal del estudio es investigar y evaluar la seguridad de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) con diferentes dosis y diferentes esquemas de inmunización en personas sanas de 18 años o más.



Cuatro grupos no fueron cegados en esta etapa, respectivamente fueron el programa D 0,28 en el grupo de dosis baja y el grupo de dosis media entre los 18-59 años de la Fase I, así como el programa D 0,14 y el programa D 0,21 en el grupo de dosis media entre 18 y 59 años de edad del ensayo clínico de fase II. un total de 288 personas

Todos los sujetos se incluyeron en el conjunto de datos del análisis de seguridad, y los resultados del análisis de seguridad después del desenmascaramiento provisional fueron los siguientes:

- Incidencia de reacciones adversas después de la primera dosis de vacunación. En el ensayo clínico de fase I, se produjeron un total de 6 casos (7 casos-veces) de reacciones adversas en el grupo de dosis baja (D0,28) de 18 a 59 años, con una tasa de incidencia del 25,0%; Se produjeron 3 casos (3 casos-veces) de reacciones adversas en el grupo de dosis media, con una tasa de incidencia del 12,5%; Hubo 4 casos (4 casos-tiempos) de eventos adversos en el grupo de placebo, con una tasa de incidencia del 25,0%. La incidencia de reacciones adversas sistémicas en el grupo de dosis baja, el grupo de dosis media y el grupo de placebo fue del 8,3%, 4,2% y 12,5% respectivamente; la incidencia de reacciones adversas locales en el grupo de dosis baja, el grupo de dosis media y el grupo de placebo fue del 16,7%, 8,3% y 12,5%, respectivamente. En el ensayo clínico de fase II, se produjeron un total de 13 casos (19 casos-tiempos) de reacciones adversas en el grupo de dosis media, grupo de prueba del programa D0,14 entre 18 y 59 años de edad, con una tasa de incidencia del 15,5%; se produjeron un total de 4 casos (4 casos-veces) de reaccionesLa incidencia de reacciones adversas sistémicas en el grupo de prueba y el grupo de placebo fue del 6,0% y el 17,9% respectivamente; la incidencia de reacciones adversas locales en el grupo de prueba y el grupo de placebo fue del 4,8% y el 3,6%, respectivamente; la incidencia de otras reacciones adversas en el grupo de prueba y el grupo de placebo fue del 1,2% y 0% respectivamente.
- Incidencia de reacciones adversas después de la segunda dosis de vacunación. En el grupo de edad de 18 a 59 años del programa de inmunización de 0 a 28 días en el ensayo clínico de fase I, ocurrieron 9 casos (13 casos-veces) de eventos adversos en el grupo de dosis baja (D0,28); con una tasa de incidencia del 37,5%; Se produjeron 7 casos (8 casos-veces) de eventos adversos en el grupo de dosis media, con una tasa de incidencia del 29,2%. y ocurrió 1 caso (1 caso-tiempo) de eventos adversos en el grupo de placebo, con una tasa de incidencia del 6,3%. La incidencia de eventos adversos sistémicos en el grupo de dosis baja, el grupo de dosis media y el grupo de placebo fue de 16,7%, 4,2% y 0%, respectivamente. La incidencia de eventos adversos locales fue 33,3%, 29,2% y 6,3% en el grupo de dosis baja, media grupo de dosis y grupo de placebo, respectivamente. La incidencia de otros eventos adversos fue del 0% en todo el grupo de





0499

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
"Año de la Universalización de la Salud"

dosis baja, el grupo de dosis media y el grupo de placebo. En el grupo de edad de 18 a 59 años del ensayo clínico de fase II del programa de inmunización de 0-14 días, se produjeron 9 casos (10 casos-veces) de eventos adversos en el grupo de dosis media; con una tasa de incidencia del 10,7%; no se produjeron eventos adversos en el grupo de placebo. En el grupo de prueba, la incidencia de eventos adversos sistémicos fue del 2,4%, la incidencia de eventos adversos locales fue del 9,5%. En el grupo de edad de 18 a 59 años del ensayo clínico de fase II del programa de inmunización de 0 a 21 días, se produjeron 9 casos (15 casos) de efectos adversos en el grupo de dosis media; con una tasa de incidencia del 10,7%; y se produjeron 2 casos (2 casos-veces) de eventos adversos en el grupo de placebo, con una tasa de incidencia del 7,1%.

Los resultados de seguridad e inmunogenicidad de los grupos de dosis baja y media entre el grupo de edad de 18 a 59 años (D0,28) en 14 días después de la segunda dosis de inmunización en el ensayo clínico de fase I y el grupo de edad de 18 a 59 años (D0, 14) y (D0, 21) en 14 días después de la segunda dosis de inmunización en el ensayo clínico de Fase II, mostró que la inmunización de 2 dosis de la vacuna inactivada SAR-CoV-2 tiene buena seguridad y tolerancia con alta respuesta inmune y títulos de anticuerpos neutralizantes.

**c. Evaluación de la calidad del producto en investigación**

- Con respecto a la evaluación de la calidad del producto en investigación según NOTA INFORMATIVA N° 030-2020-DIGEMID-DPF-AESC-NFB/MINSA, en cumplimiento de lo establecido en el Decreto Supremo N° 014-2020-SA y según la evaluación de la documentación presentada por el administrado, se determina que la información relacionada a la calidad del producto en investigación Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell) 200WU/dosis Solución para inyección, Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell) 4µg/dosis Solución para inyección y placebo (Aluminum Adjuvant of Inactivated SARS-CoV-2 vaccine); es favorable para la realización del ensayo clínico N° 051-20 con protocolo 203150.

**III. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

1. La salud pública global mantiene su atención en la infección causada por un nuevo coronavirus que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha denominado Covid-19. Esta epidemia, la cual ocurre en dos grandes escenarios, está evolucionando de forma rápida, de tal manera que cada día surgen nuevos datos sobre el número de enfermos y casos fatales. Hasta el momento se habían notificado 20 730 456 casos confirmados y 751 154 casos fatales.
2. El estudio será un ensayo clínico de fase 3, de diseño aleatorio, doble ciego y controlado con placebo. El tamaño total de la muestra es 6.000, que se asignan aleatoriamente a la vacuna en investigación 1, la vacuna en investigación 2 y el grupo de control de placebo. Se excluirán los sujetos con síntomas compatibles, prueba rápida de anticuerpos positiva o PCR positivo. Se inocularán 2 dosis de la vacuna en



investigación o placebo en el músculo deltoides de la parte superior del brazo de acuerdo con el programa de inmunización del Día 0 y el día 21-28. Después de cada dosis de vacunación, se observará al sujeto durante 30 minutos in situ y se recogerán los eventos adversos locales y sistémicos. Dentro de 0-21 / 30 días, las reacciones locales y sistémicas de los sujetos son seguidas activamente y registradas en la tarjeta de contacto de vacunación. Los eventos adversos graves (SAE) se controlarán diariamente dentro de los 12 meses posteriores a la vacunación y se realizarán un seguimiento, se registrarán e informarán según sea necesario.

3. Uno de los productos en investigación será la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 del Instituto de Productos Biológicos de Wuhan (WIBP) CNBG está financiando la investigación y el desarrollo de una vacuna profiláctica inactivada contra el SARS-CoV-2 a la que se le ha asignado el nombre provisional de producto, "Vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2". La vacuna se prepara inoculando en primer lugar células Verda Reno (células Vero) con la cepa SARS-CoV-2 WIV04. Los pasos del proceso de fabricación incluyen el cultivo, la recolección, la inactivación, la clarificación, la concentración, la inactivación secundaria, la purificación y la formulación. El producto para administración contiene las partículas virales enteras inactivadas de la cepa SARS-CoV-2 WIV04 y los excipientes solución salina tamponada con fosfato (PBS), pH 7,0 ± 1,0, con un adyuvante de hidróxido de aluminio (Alhydrogel®).
  - a. Según el manual del investigador, se realizaron estudios no clínicos para determinar la inmunogenicidad, toxicidad (dosis única y repetida) y la posibilidad de una reacción inmunológica adversa a la vacuna
  - b. Se realizaron pruebas preclínicas de inmunogenicidad en ratones, ratas, cobayos, conejos y monos rhesus.
  - c. Se han realizado estudios preclínicos de desafío en monos Rhesus machos y hembras de 6 a 8 años de edad. Los resultados mostraron que la replicación viral estaba completamente inhibida en ambos grupos de vacunas cuando el nivel de anticuerpos neutralizantes en suero en los animales era más de 1:>1000.
  - d. Se han realizado tres estudios de toxicología preclínica para la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2, un estudio de dosis única en ratas y dos estudios de dosis repetidas, uno en ratas y otro en monos cynomolgus. Los tres estudios se realizaron según los principios de conformidad con las BPL. Durante todo el período experimental, ningún animal murió o pareció estar enfermo entre los grupos de prueba y de control. No se encontró ningún efecto de la administración de la vacuna sobre la ingesta de alimentos para animales y no hubo diferencia estadística en el peso corporal en el grupo de prueba ( $p > 0.05$ ).
  - e. Se realizaron pruebas de toxicología preclínica de dosis repetidas en ratas SD. Los resultados de la prueba de anticuerpos mostraron que, después de la inmunización con la vacuna, se podría inducir a las ratas SD a producir los correspondientes anticuerpos neutralizantes y de unión (anticuerpos IgG específicos) contra el 2019-nCoV. No se encontraron cambios patológicos excepto por irritación local alrededor del sitio de inyección de los animales del grupo de vacuna.
  - f. Actualmente hay un primer estudio en humanos (FIH) de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 en curso en China con un diseño de escalada de dosis. Los datos disponibles muestran que la incidencia total de eventos adversos (EA) es del 14,38%. Entre los EA, veinte fueron de Grado 1, con una tasa de incidencia



0493



del 12,5%, incluidos 7 casos de dolor por reacción en el lugar de la inyección (4,38%), 3 casos de fiebre (<37,3 ºC, 1,88%), 1 caso de vómitos (0,63%), 1 caso mareos (0,63%), 8 casos examen bioquímico anormal (5,0%). Tres fueron de grado 2, con una tasa de incidencia del 1,88%, incluidos 2 casos examen bioquímico anormal (1,25%) 1 caso Cálculo uretral (0,63%, no relacionado con la vacunación 1 caso SAE (fractura de codo). No ha habido EA de Grado 3 / Grado 4.

- 4 Otro de los productos en investigación será la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 del Instituto de Productos Biológicos de Beijing (BIBP). CNBG está financiando la investigación y el desarrollo de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (Vero Cell). Se formula después de cultivar, cosechar, inactivar, aclarar, concentrar, purificar y agregar adyuvante de hidróxido de aluminio. Se usa para prevenir enfermedades por coronavirus causadas por la infección por SARS-CoV-2. La estabilidad genética de los virus se analizó mediante la secuenciación del genoma completo. No se identificaron cambios de nucleótidos en el genoma completo para el clon purificado. Los agentes adventicios se examinaron mediante secuenciación profunda y ensayo de neutralización estándar con títulos altos y anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2. También se utilizaron otros métodos convencionales para la caracterización de virus requeridos por las autoridades reguladoras chinas.
- a. En estudios preclínicos de toxicidad aguda, se utilizaron veinte ratas SD (10 machos y 10 hembras). Durante el estudio, no se encontró muerte en cada grupo de animales, y no se encontró ninguna reacción anormal en la observación clínica. En comparación con los animales del grupo de control negativo del mismo sexo en el mismo periodo, no hubo diferencia estadística en el peso corporal en el grupo de prueba ( $P > 0,05$ ). No se encontró ningún efecto de la administración de fármacos sobre la ingesta de alimentos para animales.
  - b. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en monos, un total de 40 monos que se alimentan de cangrejos (20 por género) se dividieron en 4 grupos (5 / sexo / grupo) y se inyectaron intramuscularmente con un control negativo.
  - c. Los resultados de las pruebas de inmunogenicidad muestran que la vacuna muestra una buena inmunogenicidad en diferentes animales. Se pueden producir anticuerpos neutralizantes y anticuerpos de unión 7 días después de una dosis de inmunización, y se pueden estimular títulos altos de anticuerpos neutralizantes y anticuerpos de unión para que se produzcan después de una dosis de inmunización de refuerzo a intervalos de 7 o 14 días.
  - d. El ensayo clínico de fase I de la vacuna BIBP SARS-CoV-2 (Vero Cell), inactivada, fue diseñado para ser aleatorizado, doble ciego, controlado en paralelo con placebo. Los sujetos se dividieron en tres grupos de edad: grupo de 18 a 59 años, grupo de  $\geq 60$  años y grupo de 3 a 17 años, cada uno de los cuales se dividió en tres subgrupos: grupo de dosis baja, grupo de dosis media y grupo de dosis alta.
  - e. En el ensayo clínico de fase I, en el grupo de dosis baja, después de que 64 sujetos fueron vacunados con la primera dosis de vacuna, se encontró un total de 12 eventos adversos dentro de 0-7 días (10 reacciones adversas relacionadas con la vacuna), una tasa de incidencia del 18,75%. De ellos, 11 con una gravedad de grado 1 y una tasa de incidencia del 17,19%, 1 con una gravedad de grado 2 y una tasa de incidencia del 1,56%. No hubo eventos

Handwritten signatures and stamps on the left margin.



- adversos de grado 3 o superior, o SAE. El evento adverso mayormente reportado es el dolor y enrojecimiento en la zona de aplicación de la vacuna, además de la fiebre.
- f. En el ensayo clínico de fase I, en el grupo de dosis media, después de que 64 sujetos fueron vacunados con la primera dosis de vacuna, se encontró un total de 14 eventos adversos dentro de 0 a 7 días (11 reacciones adversas relacionadas con la vacuna), una tasa de incidencia del 21,88%. De ellos, 2 con una gravedad menor de grado 1 y una tasa de incidencia del 3,13%, 12 con una gravedad de grado 1 y una tasa de incidencia del 18,75%. No hubo eventos adversos de grado 2 o superior, o SAE. Los EA mayormente reportados fueron: dolor y enrojecimiento en la zona de aplicación de la vacuna.
- g. En el ensayo clínico de fase I, después de que 64 sujetos fueron vacunados con la primera dosis de vacuna, se encontró un total de 16 eventos adversos dentro de 0 a 7 días (16 reacciones adversas relacionadas con la vacuna), una tasa de incidencia del 25%. Sin eventos adversos de grado 3 o superior, o SAE. Los EA mayormente reportados fueron: dolor, enrojecimiento e hinchazón en la zona de aplicación de la vacuna.
5. Con respecto a la evaluación de la calidad del producto en investigación según NOTA INFORMATIVA N° 030-2020-DIGEMID-DPF-AESC-NFB/MINSA, en cumplimiento de lo establecido en el Decreto Supremo N° 014-2020-SA y según la evaluación de la documentación presentada por el administrado, se determina que la información relacionada a la calidad del producto en investigación Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell) 200WU/dosis Solución para inyección, Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell) 4µg/dosis Solución para inyección y placebo (Aluminum Adjuvant of Inactivated SARS-CoV-2 vaccine), es favorable para la realización del ensayo clínico N° 051-20 con protocolo 203150.
6. De acuerdo a la evaluación realizada a los manuales del investigador y otras fuentes de información, se emite OPINIÓN FAVORABLE sobre el perfil de seguridad y calidad del producto en investigación.
7. Asimismo, de acuerdo a la información antes descrita recomendamos realizar monitoreo estricto de alteraciones en la zona de aplicación de la vacuna y fiebre. Finalmente se recuerda la necesidad de alcanzarnos oportunamente todos los eventos adversos según esta establecido en el artículo N° 111 del Reglamento de Ensayos Clínicos, en caso que el estudio sea aprobado.

Atentamente,

MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS, BIOTECNOLOGÍA Y ALIMENTOS

MSc. YSGA WOCM  
Área de Eficacia, Seguridad y Calidad  
Dirección de Productos Farmacéuticos

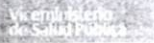
YSGA WOCM/NFB/wocm

0494



PERÚ

Ministerio de Salud



Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres  
"Año de la Universalización de la Salud"

**NOTA INFORMATIVA N° 030-2020-DIGEMID-DPF-AESC-NFB/MINSA**

A : **Ysabel Sonia Gutierrez Aures**  
Coordinadora del Área de Eficacia, Seguridad y Calidad  
Dirección de Productos Farmacéuticos – DIGEMID

ASUNTO : Evaluación de la información relacionada a la calidad del producto en Investigación

REFERENCIA : Anexo 01 Expediente 20-060796-1 del 17.08.2020

FECHA : 16 de Agosto del 2020

El Instituto Nacional de Salud (INS), mediante el documento de la referencia solicita evaluación de la información de calidad del producto en investigación del ensayo clínico titulado: "ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-COV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ" según protocolo 203150, patrocinado y ejecutado por UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA;

El Reglamento de Ensayos Clínicos, aprobado mediante Decreto Supremo N° 021-2017-SA, establece en su artículo 8°, que corresponde a la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) emitir opinión técnica vinculante sobre la calidad del producto en investigación.

Mediante Decreto Supremo N° 014-2020-SA, se establecen medidas para asegurar el adecuado desarrollo de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19 en el país;

Con Resolución Jefatural N° 098-2020-J-OPE/INS, se aprueba el procedimiento: Autorización para la realización de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19 en el país, que incluye en el Anexo 1, los requisitos para el trámite del documento que contiene la opinión favorable del perfil de seguridad y calidad del producto en investigación en la ANM (DIGEMID);

Al respecto, el administrado en relación al producto en investigación Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell) 200WU/dosis Solución para inyección, presenta la información descrita en la siguiente tabla:

Tabla 1: Resumen de la información relacionada a la calidad del producto en investigación (PI) Inactivated SARS-CoV-2 vaccine

Producto en Investigación	Comentario
Proyecto de rotulado	El proyecto de rotulado mediato e inmediato del producto en investigación Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell) 200WU/dosis Solución para inyección, cumple con los requisitos establecidos en el artículo 91° del Decreto Supremo N° 021-2017-SA. Es un estudio doble ciego por lo que no incluye información del fabricante y lote de fabricación



Pág. 2 de la NOTA INFORMATIVA N° 030-2020-DIGEMID-DPF-AESC-NFB/MINSA

Certificado de análisis de liberación de lote o documento "equivalente" del producto terminado	Se Anexa el certificado de análisis del producto en investigación Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell) 200WU/dosis Solución para inyección, conteniendo las especificaciones técnicas y resultados de los ensayos de calidad necesarios según el tipo de producto. El número de lote del certificado de análisis presentado (202006011) corresponde al número de lote consignado en el listado de productos y suministros (FOR-OGITT-033).
Estudio de estabilidad acelerados o a largo plazo	La estabilidad se monitorea en las siguientes condiciones: Estudios a largo plazo 5° C ± 3° C por 36 meses (en curso) Estudios acelerados 25° C ± 2° C por 60 días y 37° C ± 2° C por 28 días (completo). Según los datos disponibles, los estudios de estabilidad en tiempo y en condiciones reales (largo plazo), hasta ahora, los datos de estabilidad de 3 meses han cumplido todas las especificaciones correspondientes. Los resultados de los estudios acelerados muestran que los productos finales podrían permanecer estables durante 45 días bajo la condición de 25° C ± 2° C y durante 21 días bajo la condición de 37° C ± 2° C. Se propone una vida útil de 24 meses a una temperatura de almacenamiento de 5° C ± 3° C para la vacuna SARS-CoV-2 (Vero Cell). El estudio de estabilidad continuará para los puntos de tiempo restantes y se comprometen a informar los datos generados en el futuro a la agencia reguladora pertinente si es necesario.
BPM o documento que garantice su cumplimiento	Presenta la licencia de producción del fabricante mencionado en el listado de productos y suministros (FOR-OGITT-033): <i>Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd. - China</i> , emitido por la Autoridad competente. Es preciso mencionar que el patrocinador refiere que dicho documento ha sido otorgado por el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura por la autoridad de medicamentos de China, de acuerdo a lo descrito en su regulación local.

El administrado en relación al producto en investigación Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell) 4µg/dosis Solución para inyección, presenta la información descrita en la siguiente tabla:

Tabla 2. Resumen de la información relacionada a la calidad del producto en investigación (PI) Inactivated SARS-CoV-2 vaccine

Producto en investigación	Comentario
Proyecto de rotulado	El proyecto de rotulado mediano e inmediato del producto en investigación Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell) 4µg/dosis Solución para inyección, cumple con los requisitos establecidos en el artículo 91° del Decreto Supremo N° 021-2017-SA.



## Pág. 3 de la NOTA INFORMATIVA N° 030-2020-DIGEMID-DPF-AESC-NFB/MINSA

Proyecto de rotulado	Es un estudio doble ciego por lo que no incluye información del fabricante y lote de fabricación.
Certificado de análisis de liberación de lote o documento "equivalente" del producto terminado	Se Anexa el certificado de análisis del producto en investigación Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell) 4µg/dosis Solución para inyección, conteniendo las especificaciones técnicas y resultados de los ensayos de calidad necesarios según el tipo de producto. El número de lote del certificado de análisis presentado (202007S026) corresponde al número de lote consignado en el listado de productos y suministros (FOR-OGITT-033).
Estudio de estabilidad acelerados o a largo plazo	La estabilidad se monitorea en las siguientes condiciones: Estudios a largo plazo: 5° C ± 3° C por 36 meses (en curso) Estudios acelerados: 25° C ± 2° C por 60 días y 37° C ± 2° C por 28 días (completo). Según los datos disponibles, los estudios de estabilidad en tiempo y en condiciones reales (largo plazo), hasta ahora, los datos de estabilidad de 3 meses han cumplido todas las especificaciones correspondientes. Los resultados de los estudios acelerados muestran que los productos finales podrían permanecer estables durante 45 días bajo la condición de 25° C ± 2° C y durante 21 días bajo la condición de 37° C ± 2° C Se propone una vida útil de 24 meses a una temperatura de almacenamiento de 5° C ± 3° C para la vacuna SARS-CoV-2 (Vero Cell). El estudio de estabilidad continuará para los puntos de tiempo restantes y se comprometen a informar los datos generados en el futuro a la agencia reguladora pertinente si es necesario.
BPM o documento que garantice su cumplimiento	Presenta la licencia de producción del fabricante mencionado en el listado de productos y suministros (FOR-OGITT-033): <i>Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. - China</i> , emitido por la Autoridad competente. Es preciso mencionar que el patrocinador refiere que dicho documento ha sido otorgado por el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura por la autoridad de medicamentos de China de acuerdo a lo descrito en su regulación local.

Además, en relación al Placebo y de acuerdo a lo señalado en el Anexo 5 del Decreto Supremo 021-2017-SA, presenta un documento que detalla la información del placebo y el certificado de análisis respectivo, conteniendo los ensayos de calidad necesarios según su forma farmacéutica. El número de lote del certificado de análisis presentado (202006002) corresponde al número de lote consignado en el listado de productos y suministros (FOR-OGITT-033).



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres  
"Año de la Universalización de la Salud"

**Pág. 4 de la NOTA INFORMATIVA N° 030-2020-DIGEMID-DPF-AESC-NFB/MINSA**

Por lo expuesto, en cumplimiento de lo establecido en el Decreto Supremo N° 014-2020-SA y según la evaluación de la documentación presentada por el administrado, se determina que la información relacionada a la calidad del producto en investigación Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell) 200WU/dosis Solución para inyección, Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell) 4µg/dosis Solución para inyección y placebo (Aluminum Adjuvant of InactivatedSARS-CoV-2 vaccine), es favorable para la realización del ensayo clínico N° 051-20 con protocolo 203150.

Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente,

MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS

Q.F. NIDIA YÁDIRA FERNÁNDEZ BURGA  
Área de Eficacia, Seguridad y Calidad  
Dirección De Productos Farmacéuticos



Lima, 15 de agosto de 2020

Exp N° 20-060796-1 Anx N° 1  
 Fecha 17/08/2020 Hora 08:42:45

Q.F. Carmen Teresa Ponce Fernández  
 Directora General  
 Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas  
 Ministerio de Salud  
Presente.-

Asunto: **Respuesta a Observaciones de la información de calidad**  
 Expediente N° 20-060796-1 del 10.08.2020  
 "Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo paralelo para evaluar la seguridad y eficacia protectora de la vacuna inactivada contra el SARS CoV-2 en la población sana de 18 años o más"

Referencia: CARTA N° 374-2020-DIGEMID-DG-DPF/MINSA

Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente y en relación a la carta de la referencia, manifestarle que, por vía electrónica, se cumplió con el envío de la documentación requerida:

1. Licencia de producción de medicamentos de las fábricas de Beijing y Wuhan.
2. Certificado de análisis del placebo, de acuerdo al lote consignado en el FOR-OGITT-033
3. Proyecto de rotulado adaptado a la regulación vigente para el caso de estudios doble ciego.

Sin otro particular, quedo de Usted.

Atentamente,

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

  
 DR. JUAN MIYAHIRA ARAKAKI  
 APODERADO LEGAL

Dr. Juan Miyahira Arakaki  
 Representante Legal  
 Universidad Peruana Cayetano Heredia

## Re: Solicitud de opinión técnica EC COVID19

MONICA CECILIA VERA CABANILLAS DE BLAS <monica.vera.c@upch.pe>

17/08/2020, 17:00:40

ENSAYOS CLINICOS DIGEMID COVID19 <anensayosclinicoscovid@minsa.gob.pe>

YSABEL SONIA GUTIERREZ AURES <ygutierrez@minsa.gob.pe>, NIDIA YADIRA FERNANDEZ BURUA <nfernandezbu@minsa.gob.pe>

17/08/2020, 17:00:40

6\_Labels.pdf; 9\_FOR-OGITT-033\_Ed02\_Listado de productos y suministros UPEL1 nuevo.pdf; Respuesta a CARTA N° 374-2020 DIGEMID-DG-DPF-MINSA.pdf; Anexo a CARTA N° 374-2020 DIGEMID-DG-DPF-MINSA.pdf

Estimados señores

Se remite a ustedes el documento de respuesta a las observaciones que nos fueron formuladas mediante CARTA N° 374-2020 DIGEMID-DG-DPF-MINSA.

Adicionalmente, se remite un **nuevo formulario FOR-OGITT-033** y un **nuevo proyecto de rotulado**, modificados en respuesta a observaciones realizadas por el INS. En el formulario FOR-OGITT-033 se cambió el nombre del estudio, debido a que este será registrado en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) como un estudio independiente en Perú, se retiró al centro de investigación del Hospital Nacional Dos de Mayo y se agregó el Código de protocolo. El nuevo rotulado incluye el cambio de código de protocolo.

Agradezco su atención a la presente y quedo atenta a cualquier consulta que consideren pertinente.

Atentamente,

El Jue, 13 ago. 2020 a las 16:23, ENSAYOS CLINICOS DIGEMID COVID19 (<[anensayosclinicoscovid@minsa.gob.pe](mailto:anensayosclinicoscovid@minsa.gob.pe)>) escribió:

Buenas tardes

Estimada Monica Vera

Mediante la presente, informarle que luego de la evaluación de la información referente a la calidad del producto en investigación del ensayo clínico propuesto, se remite la CARTA N° 374-2020-DIGEMID-DG-DPF/MINSA, la cual contiene observaciones a subsanar.

Es importante mencionar que en relación al cómputo del plazo de evaluación, queda suspendido hasta completar la información solicitada.

Muchas gracias por su atención.

Atentamente,

Autoridad nacional de Medicamentos  
Dirección de Productos Farmacéuticos  
Equipo técnico de evaluación del perfil de seguridad y calidad de productos en investigación

0494

17/8/2020

Correo: anmensayosclinicoscovid@minsa.gob.pe

**Mónica Vera Cabanillas**  
Coordinación de Estudios Clínicos  
Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Celular: +51 990 352 994  
Teléfono: +511 328 8589

Señor/a [Nombre],  
En referencia a su solicitud de [Detalle de la solicitud], se informa que [Detalle de la respuesta].  
Cordialmente,  
Mónica Vera Cabanillas  
Coordinadora de Estudios Clínicos

Tres mil sesenta y siete. 3067



CARTA N° 074 2020-DIGEMID-DG-DPF/MINSA

Lima, 13 AGO. 2020

Sr  
Juan Miyahira Arakaki  
Representante Legal  
Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Av. Honorio Delgado N° 430 Urb. Ingeniería  
San Martín de Porres.-

ASUNTO : Observaciones de la información de calidad

REFERENCIA : Expediente N° 20-060796-1 del 10.08.2020

Es grato dirigirme a Ud. para saludarla y en relación al documento de la referencia y al ensayo clínico "ENSAYO CLÍNICO DE FASE III ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-COV-2 EN UNA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS", objeto de la opinión técnica de calidad, le informamos lo siguiente:

Mediante Decreto Supremo N° 014-2020-SA, se establecen medidas para asegurar el adecuado desarrollo de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19 en el país:

Con Resolución Jefatural N° 098-2020-J-OPE/INS, se aprueba el procedimiento Autorización para la realización de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19 en el país, que incluye en el Anexo 1, los requisitos para el trámite del documento que contiene la **opinión favorable del perfil de seguridad y calidad** del producto en investigación en la ANM (DIGEMID);

En ese sentido, luego de la evaluación de la información referente a la calidad del producto en investigación del ensayo clínico propuesto, se observa que no se cuenta con todos los requisitos señalados en el Anexo 1:

- No remite los certificados de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o documento que garantice su cumplimiento (documento que indique que los productos en investigación han sido fabricados en cumplimiento de las BPM) de los fabricantes de los productos en investigación descritos en el FOR-OGITT-033.
- En el FOR-OGITT-033, detalla números de lotes diferentes a los consignados en los proyectos de rotulados y a los presentados en los certificados de análisis.

Es importante mencionar que en relación al cómputo del plazo de evaluación, queda suspendido hasta completar la información solicitada.

Sin otro particular quedo de Usted

Atentamente,

MINISTERIO DE SALUD  
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas  
  
Q.F. CARMEN TERESA PONCE FERNANDEZ  
Directora General

CTPF/ISSP/YSGAWOC/MNFB/nfb

# Re: Solicitud de opinión técnica EC COVID19

MONICA CECILIA VERA CABANILLAS DE BLAS <monica.vera.c@upch.pe>

miércoles, 12 de agosto de 2020

ENSAYOS CLINICOS DIGLMID COVID19 <anmensayosclnicoscovid@mins.gob.pe>

2 archivos adjuntos

BIBP-pre-clinical studies.pdf; Beijing\_20200629\_Interim Phase I/II summary report BIBP.pdf; WuhanPhase I&II Safety and Immunogenicity summary\_20200620 (1).pdf; Beijing-pre-clinical result - published CEIL.pdf

Estimados señores:

envío información de los estudios pre-clínicos y clínicos realizados, en adición al Manual del Investigador.

El otro envío con el FOR-OGITT-033.

Muchas gracias

Atentamente,

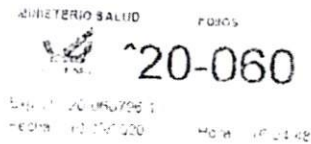
El lun., 10 ago. 2020 a las 1:48, MONICA CECILIA VERA CABANILLAS DE BLAS (<monica.vera.c@upch.pe>) escribió  
Estimados señores:

Por encargo de los investigadores del ensayo clínico "Randomized, Double Blind, Parallel Placebo Controlled, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Safety and Protective Efficacy of Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Healthy Population Aged 18 Years and above", adjunto a ustedes los documentos para su evaluación y opinión técnica.

Muchas gracias

Atentamente,

**Mónica Vera Cabanillas**  
Coordinación de Estudios Clínicos  
Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Celular: +51 990 352 994  
Teléfono: +511 328 8589



Mónica Vera Cabanillas  
Coordinación de Estudios Clínicos  
Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Celular: +51 990 352 994  
Teléfono: +511 328 8589

Este mensaje electrónico (e-mail) pertenece al remitente y puede contener información confidencial. Si no es el destinatario de esta información, no debe divulgarla ni a otro usuario, esta terminantemente prohibido. Gracias.  
This e-mail message belongs to the sender and may contain confidential and/or legally privileged information. If you are not the named recipient, any disclosure, copying, distribution of the information for a purpose other than the intended purpose is prohibited. Thank you.



Lima, 19 de febrero del 2021

Doctor  
**LUIS VARELA PINEDO**  
Rector  
Universidad Peruana Cayetano Heredia.-

Asunto: Oficio N° 035-2021-CIUV-MINSA

De mi consideración


Se adjuntan todas las versiones del protocolo requerido. Tanto la versión 1.3 que fue la versión inicial aprobada por los organismos reguladores, como las versiones 1.4, 1.5, 1.6, y la versión 2.0, actualmente vigente. A los 12,000 voluntarios participantes en el ensayo clínico se les vacunó siguiendo los procedimientos usuales del estudio, el mismo que ha sido ya inspeccionado en múltiples oportunidades por el INS sin encontrar problemas con el procedimiento.

Adicionalmente, como puede ver en el protocolo, en la página 153 se refiere: "CNBG enviará un lote adicional de 3200 dosis de vacuna para ser administrado voluntariamente al equipo de investigación y personal relacionado al estudio. Esto no se considera actividad de investigación y no se recolectarán datos con propósitos de análisis. Por seguridad, el personal vacunado será observado por media hora post vacunación y tendrá un seguimiento de eventos adversos similar al descrito en el protocolo para los voluntarios de investigación."

A estas personas también se les vacunó siguiendo los procedimientos usuales del estudio con menores diferencias relacionadas al no registro de la data de investigación, que no existía en su caso.

Agradezco su comunicación y quedo a disposición suya y de la Comisión para cualquier información adicional que pudieran requerir

Atentamente,



Héctor Hugo García Lescano  
Coordinador del Proyecto

Av. Honorio Delgado 430, Urbanización Ingeniería, San Martín de Porres  
Teléf: 319-0000 / 482-0252 / 482-1130  
<http://www.upch.edu.pe>

Pág. 1



Se adjunta:

Aprobación inicial:

- RD 306-2020
- Protocolo v1.3

Enmienda de protocolo 1:

- Oficio 946-2020
- Protocolo v1.4

Enmienda de protocolo 2:

- Oficio 1192-2020
- Protocolo v1.5

Enmienda de protocolo 3:

- Oficio 1218-2020
- Protocolo v1.6

Enmienda de protocolo 4:

- Oficio 140-2021
- Protocolo v2.0

SECTOR SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



Nº 306-2020-OGITT-INS

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima, 18 de agosto 2020

Visto, el expediente N°00015878-20, mediante el cual la UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA, solicita la autorización del ensayo clínico titulado "ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-CoV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ" según protocolo SIDIDI 203150, patrocinado y representado en el Perú por UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA; así como, el Informe N° 594-2020-OEI-OGITT-OPE/INS emitido por la Oficina Ejecutiva de Investigación de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica del Instituto Nacional de Salud;

CONSIDERANDO:

Que, el numeral XV del Título Preliminar de la Ley N° 26842 - Ley General de Salud, establece que el Estado promueve la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud; asimismo, en su Artículo 28°, preceptúa que la investigación experimental con personas debe ceñirse a la legislación especial sobre la materia y a los postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que actualicen los referidos postulados.

Que, mediante el Literal a) Numeral 136.1 del Artículo 136° del Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud aprobado por Decreto Supremo N°008-2017 SA, se establece que el Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Adscrito al Ministerio de Salud, en concordancia con el Decreto Legislativo N°1161 - Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, que establece en sus Artículos 3° y 4° que el Ministerio de Salud es el ente Rector del Sector Salud y comprende entre varias materias del ámbito de su competencia, la de investigación y tecnología en salud;

Que, conforme lo establece el Artículo 5° del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud, aprobado mediante Decreto Supremo N°001-2003-SA, el Instituto tiene como misión la promoción, desarrollo y difusión de la investigación científica tecnológica y la prestación de servicios de salud en los campos de salud pública, el control de las enfermedades transmisibles y no transmisibles, la alimentación y nutrición, la producción de biológicos, el control de la calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, la salud ocupacional y protección del ambiente centrado en la salud de las personas y la salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de servicio de la población;

Que, el Artículo 6° del Reglamento antes mencionado, determina los objetivos estratégicos institucionales del Instituto Nacional de Salud, entre otros, el desarrollo de investigaciones en salud para la prevención de riesgo, protección del daño, recuperación de la salud y rehabilitación de las capacidades de las personas;



Que, el Reglamento de Ensayos Clínicos, aprobado con Decreto Supremo N°021-2017-SA, en su Artículo 7° establece que el Instituto Nacional de Salud es la autoridad encargada a nivel nacional de velar por el cumplimiento del presente Reglamento y de las normas conexas que rigen la autorización y ejecución de los ensayos clínicos, así como dictar las disposiciones complementarias que se requieran para su aplicación. Asimismo, mediante su Artículo 6° dispone que la realización de ensayos clínicos requiere de previa autorización mediante Resolución Directoral otorgada por la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica del Instituto Nacional de Salud, o quien haga sus veces, en las condiciones y bajo los requisitos que establece dicho Reglamento;

Que, mediante Decreto Supremo N° 008-2020-SA se declaró la Emergencia Sanitaria a nivel nacional por el plazo de noventa (90) días calendario, por la existencia del COVID-19 y mediante Decreto Supremo N°020-2020-SA se proroga la misma a partir del 10 de junio de 2020 hasta por un plazo de noventa (90) días calendario; y se dictaron medidas de prevención y control para evitar la propagación del COVID-19; así como, mediante Decreto de Urgencia N° 025-2020 se dicta medidas urgentes y excepcionales destinadas a reforzar el sistema de vigilancia y Respuesta Sanitaria frente al COVID-19 en el territorio nacional, disponiendo que el Ministerio de Salud, en cumplimiento de su función rectora, es el órgano encargado de planificar, dictar, dirigir, coordinar, supervisar y evaluar todas las acciones orientadas a la prevención, protección y control de la enfermedad producida por el COVID-19, con todas las instituciones públicas y privadas, personas jurídicas y naturales que se encuentren en el territorio nacional;

Que mediante Decreto Supremo N° 014-2020-SA, el Ministerio de Salud, estableció medidas para asegurar el adecuado desarrollo de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19 en el marco de la emergencia sanitaria a nivel nacional, con la finalidad de fomentar la realización en ensayos clínicos para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad COVID-19, y proteger los derechos, bienestar y seguridad de los sujetos de investigación, cumpliendo la normativa internacional de ética en investigación; disponiendo además, en su artículo 4 que, el Instituto Nacional de Salud apruebe, los procedimientos para la revisión ética; así como los procedimientos de autorización y supervisión de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19;

Que, el artículo 5 del precitado Decreto Supremo, autoriza al Instituto Nacional de Salud que conforme el Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la evaluación y supervisión ética de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19;

Que, mediante la Resolución Jefatural N°096-2020-J-OPE/INS, se conformó el "Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión Ética de los Ensayos Clínicos de la enfermedad COVID-19";

Que, mediante la Resolución Jefatural N° 097-2020-J-OPE/INS, se aprobó el documento del sistema de gestión denominado "Procedimiento para la Revisión Ética de ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19, en el marco de la emergencia sanitaria nacional declarada, con el objetivo de asegurar la revisión ética de los ensayos clínicos para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad COVID-19 por parte del "Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión Ética de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19";

Que, mediante Resolución Jefatural N° 098-2020-J-OPE/INS, se aprobó el documento "Procedimiento de Autorización para la realización de los Ensayos Clínicos de la Enfermedad COVID-19", que establece los procedimientos de carácter administrativo y técnico para la presentación, evaluación y autorización



SECTOR SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



N° 306-2020-OGITT-INS

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

de los ensayos clínicos destinados para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad COVID-19, en el marco de la emergencia sanitaria nacional por esta enfermedad;

Que, mediante Oficio N°670-2020-DIGEMID-DG-DPF/MINSA de fecha 17 de agosto del 2020, se remite el Informe Técnico N°083-2020-DIGEMID-DPF-AESC/MINSA, otorgando OPINION FAVORABLE sobre el perfil de seguridad y calidad del producto en investigación;

Que, se desprende del Informe N° 594-2020-OEI-OGITT-OPE/INS que el presente ensayo clínico es un estudio fase 3, aleatorizado, ciego y controlado que se realizará con 2 vacunas inactivadas de SARS-CoV-2 y como placebo para el grupo control al adjuvante hidróxido de aluminio, para evaluar la seguridad y la eficacia protectora de la vacuna en la población sana de 18 años o más en el Perú;

Que, acorde al Reglamento de Ensayos Clínicos (REC) aprobado por Decreto Supremo N° 021-2017-SA, el cual en sus artículos 27°, 28° y 29° establece que la obligación del patrocinador de otorgar indemnización por el daño que un sujeto de investigación pueda sufrir como consecuencia del uso del producto en investigación o por un procedimiento o intervención realizado con el propósito de la investigación, es independiente de la vigencia o cobertura disponible de la póliza de seguro contratada. Por lo tanto, será objeto de resarcimiento o indemnización por parte del Patrocinador "Todo daño al sujeto de investigación como consecuencia de su participación en el ensayo clínico";

Que, visto el Informe N° 594-2020-OEI-OGITT-OPE/INS, la Directora de la Oficina Ejecutiva de Investigación de la OGITT del INS, señala previa evaluación, que la Solicitud de Autorización para la realización del Ensayo Clínico Titulado "ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-CoV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ", según protocolo SIDIDI 203150, cumple técnica y administrativamente con los requisitos establecidos en la Resolución Jefatural N° 098-2020-J-OPE/INS, así como con el Reglamento de Ensayos Clínicos, en el marco de las medidas implementadas para asegurar el adecuado desarrollo de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19 en nuestro país;

Con el visado de la Directora Ejecutiva de la Oficina Ejecutiva de Investigación de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica del Instituto Nacional de Salud;

De conformidad con el Artículo 8° del Reglamento de Ensayos Clínicos, aprobado con Decreto Supremo N°021-2017-SA;

SE RESUELVE:

Artículo 1°. - AUTORIZAR al Patrocinador UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA la realización del Ensayo Clínico N°051-20, "ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA



**EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-CoV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ**, según protocolo SIDIDI 203150, estudio que tendrá una vigencia de 16 meses a partir de la fecha.

Así mismo, los documentos correspondientes al ensayo clínico autorizado son los siguientes:

- Protocolo de investigación versión 1.3, con fecha 17 de agosto del 2020
- Consentimiento informado, versión 1.2, con fecha 17 de agosto del 2020
- Consentimiento informado para la pareja embarazada, versión 1.0, del 15 de agosto del 2020. 7.
- Consentimiento informado para personas con discapacidad intelectual, versión 1.0, 17 de agosto del 2020.

**Artículo 2°.** - El ensayo clínico tendrá como centros de investigación:

- Institución de Investigación: **Universidad Peruana Cayetano Heredia**  
Centro de Investigación: **RCI 33 Centro de Estudios Clínicos - UPCH**  
Investigador Principal: **Germán Javier Málaga Rodríguez**

**Artículo 3°.** - **UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**, en calidad de Patrocinador, deberá cumplir con el decimocuarto considerando y las obligaciones que le corresponden de acuerdo a lo dispuesto en el Reglamento de Ensayos Clínicos aprobado mediante D.S. N°021-2017-SA. Asimismo, deberá presentar Informes de Avance de periodicidad **TRIMESTRAL**.

**Artículo 4°.** - Todos los materiales e insumos que se utilizarán para el desarrollo total del ensayo clínico no tienen un valor comercial, sino un valor nominal, y están contenidos en el FOR-OGITT-033: "Listado de productos y suministros a utilizar en el ensayo clínico" de fecha 16 de agosto del 2020, que forma parte de la presente Resolución.


**Artículo 5°.** - Notificar a **UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**, la presente Resolución, representado por el Señor Juan Miyahira Arakaki, identificado con DNI N° 08069048, en calidad de Representante legal para conocimiento y fines pertinentes.



Regístrese y comuníquese,

DIRECTOR GENERAL  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

0489

	<b>FORMULARIO</b>	FOR-OGITT-033
	<b>LISTADO DE PRODUCTOS Y SUMINISTROS A UTILIZAR EN EL ENSAYO CLÍNICO</b>	Edición N° 02

INSTITUCION SOLICITANTE (Patrocinador u OIC):  
UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

**INFORMACION GENERAL DEL ENSAYO CLINICO**

Título del ensayo clínico:	"Ensayo Clínico de Fase III, Aleatorio, Doble Ciego y Controlado con Placebo paralelo, para Evaluar la Seguridad y la Eficacia Protectora de la Vacuna Inactivada contra el SARS-CoV-2 en la Población Sana de 18 años o más, en Perú"
Patrocinador:	Universidad Peruana Cayetano Heredia

Nota: de existir más de una empresa/institución/otro con delegación de responsabilidades añadir los espacios necesarios

Fase Clínica del estudio: I o II o III X IV o Post estudio	Código de protocolo 203150	Código del ensayo clínico (INS): RNE 21309
---------------------------------------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------------------

**CENTROS DE INVESTIGACION DONDE SE USARÁ LOS PRODUCTOS DE INVESTIGACION Y SUMINISTROS**

N°	Nombre de los Centros de Investigación	Cantidad del Producto de investigación*	Número de pacientes enrolados*
1	Centro de Estudios Clínicos-UPCH RCI-33	24600 *	6000

\* La primera etapa contempla inmunizar 6000 voluntarios, a dos dosis cada una. De no haber razones para no continuar, se expandirá el estudio a más centros de investigación o se aumentará el enrolamiento en los dos centros existentes hasta completar 12,000 voluntarios inmunizados, lo que con 2.5% extra para potenciales reemplazos hace 24,600 dosis.

**PRODUCTO EN INVESTIGACION (INCLUIR PLACEBO Y/O COMPARADOR ACTIVO)**

\*Por cada lote, adjuntar el certificado de análisis y rotulado de acuerdo al artículo 91 del Reglamento de Ensayos Clínicos

Indicar el producto en investigación innovador que se usara en el ensayo clínico:

- Autorización del ensayo clínico
- Ampliación del listado de suministro
- Modificación del listado de suministro

En caso en que el listado de productos de investigación y suministro se modifique, se adjuntará los siguientes documentos

Modificación de número de lote	Modificación de fabricante y/o país
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Certificado de análisis</li> <li>▪ Proyecto de rotulado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Certificado de buenas prácticas de manufactura</li> <li>▪ Certificado de análisis</li> <li>▪ Proyecto de rotulado</li> </ul>

\*Nota: los datos serán completados cuando el ensayo clínico se encuentre en ejecución o desarrollándose

Tres mil setenta y dos. 3072



## FORMULARIO

FOR-OGITT-033

## LISTADO DE PRODUCTOS Y SUMINISTROS A UTILIZAR EN EL ENSAYO CLÍNICO

Edición Nº 02


Nº	Nombre del Producto o Código correspondiente	Nombre del ingrediente farmacéutico o Activo (IFA)	Forma farmacéutica y vía de administración	Concentración	Nombre del Fabricante	Nombre del Exportador	Cantidad	Número de lote o Sistema de codificación*
1	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	Solution for parenteral injection (intramuscular)	200WU/dose for per human use, 0.5 mL/dose	Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd.	China National Biotec Group Company Limited	8200 Syringes	202006011
2	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	Solution for parenteral injection (intramuscular)	4µg/dose for per human use, 0.5 mL/dose	Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd.	China National Biotec Group Company Limited	8200 Syringes	2020075026
3	Placebo/Aluminum Adjuvant of Inactivated SARS-CoV-2 vaccine	Placebo/Aluminum Adjuvant of Inactivated SARS-CoV-2 vaccine	Solution for parenteral injection (intramuscular)	0.5 mL/dose, 0.5mL for per human use	Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd.	China National Biotec Group Company Limited	8200 syringes	202006002

\*Si considera el sistema de codificación es indispensable adjuntar la descripción respectiva

Si alguno de los productos en investigación cuenta con autorización para su uso en investigación en seres humanos en otros países de alta vigilancia sanitaria (EEUU, Comunidad Europea, Japón, Canadá, Australia, etc).

Nº	Nombre o Código	País/es	Forma Farmacéutica y vía de administración	Concentración	Número de autorización	Fecha de autorización	Indicaciones
----	-----------------	---------	--------------------------------------------	---------------	------------------------	-----------------------	--------------

0488

	FORMULARIO	FOR-OGITT-033
	LISTADO DE PRODUCTOS Y SUMINISTROS A UTILIZAR EN EL ENSAYO CLÍNICO	Edición N° 02

--	--	--	--	--	--	--

Si el producto en investigación cuenta con registro sanitario en nuestro país indicar:

N°	Nombre Comercial	Forma Farmacéutica y vía de administración	Concentración	Número de registro sanitario	Indicaciones	Nombre del representante legal

Si alguno de los productos en investigación cuenta con autorización de comercialización en otro país indicar:

N°	Nombre Comercial	País/es	Forma Farmacéutica y vía de administración	Concentración	Indicaciones	Nombre del titular de la autorización de comercialización


**Marque todas las categorías a las que pertenecen los productos en investigación que se utilizarán en el ensayo clínico**

	Producto en investigación de origen químico
	Producto en investigación de origen biológico
	Hemoderivado
x	Vacuna
	Terapia génica
	Terapia celular
	Organismo modificado genéticamente
	Radiofármaco
	Alérgeno
	Recursos terapéuticos naturales
	Producto homeopático
	Estupefaciente, psicotrópicos, precursores de uso médico
	Gas medicinal
	Otro(s)

**Indicar otros productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios que se usaran en el ensayo clínico\***

Producto Farmacéutico							
N°	Nombre del Producto	Nombre del ingrediente farmacéutico(s)	Forma farmacéutica y vía de	Concentración	Nombre del Proveedor	País de origen	Cantidad

Tres mil setenta y tres. 3073

	<b>FORMULARIO</b>	FOR-OGITT-033
	<b>LISTADO DE PRODUCTOS Y SUMINISTROS A UTILIZAR EN EL ENSAYO CLÍNICO</b>	Edición N° 02

	Activo(s)	administración			
--	-----------	----------------	--	--	--

\*Nota: Las definiciones y requisitos de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios están comprendidos en el DS N° 016-2011/SA y sus respectivas modificatorias y la Ley N° 29459.

Dispositivo médico/producto sanitario**						
N°	Nombre del Dispositivo	Modelo	Marca	Nombre del Proveedor	País de origen	Cantidad

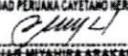
\*\*En caso se describa un producto sanitario no se completará la casilla "Modelo"

Indicar otros suministros que se usaran en el ensayo clínico					
N°	Nombre del Producto	Presentación	Nombre del Fabricante o Proveedor	País de origen se importa	Cantidad
1	Reactivos para prueba molecular			China	Cantidad necesaria para 7200 pruebas

REPRESENTANTE LEGAL DEL PATROCINADOR U OIC			
Nombres y Apellidos	Juan Miyahira Arakaki	DNI:	08069048
Correo electrónico	Juan.miyahira@upch.pe	Teléfono o celular:	Fecha:
		3190000	16/08/2020

A la firma esta solicitud, declaramos que los productos en investigación y suministros listados serán utilizados exclusivamente en el protocolo del ensayo clínico en mención

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

  
 Firma: DR. JUAN MIYAHIRA ARAKAKI  
APODERADO LEGAL

0487

Jesús María. 00 00 00

OFICIO N° 446 -2020-OGITT/INS

Señor JUAN MIYAHIRA ARAKAKI Representante legal UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima

Justicia Casco Viejo N° 1400 Jesús María - Lima 11 Central 748-1111 e-mail: inf@ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud Pública Casco Viejo N° 1400 Jesús María - Lima 11 Central 748-1111 e-mail: info@ins.gob.pe

Centro Nacional de Alimentación y Nutrición Tuzco y Surco N° 276 Jesús María - Lima 11 Central 748-1111 e-mail: cana@ins.gob.pe

Centro Nacional de Control de Calidad Av. Defensores del Morro N° 2288 (ex Huayta) Chorrillos - Lima 5 Central 748-0000 e-mail: cnc@ins.gob.pe

Centro Nacional de Promoción y Protección de Salud Av. Defensores del Morro N° 2288 (ex Huayta) Chorrillos - Lima 5 Central 748-0000 e-mail: cnp@ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud Intelectual Av. Defensores del Morro N° 2288 (ex Huayta) Chorrillos - Lima 5 Central 748-0000 e-mail: cnsi@ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud Ocupacional y Protección del Ambiente para la Salud Las Américas N° 350 Lince - Lima 14 Central 748-1111 e-mail: cnsopa@ins.gob.pe

Oficina General de Administración Av. Defensores del Morro N° 2288 (ex Huayta) Chorrillos - Lima 5 Central 748-0000 e-mail: oga@ins.gob.pe

Presente ASUNTO : Informe de Enmienda al EC 051-20 Protocolo SIDIDI 203150 REFERENCIA: Reg. N° 00017642 -2020 Oficio N° 832-2020-OGITT/INS de fecha 04 de setiembre 2020

De mi consideración:

Tengo a bien dirigirme a usted, para saludarlo cordialmente y a la vez manifestarle que la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT), ha considerado pertinente AUTORIZAR la solicitud de Informe de Enmienda al Ensayo Clínico 051-20 Titulado: "ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-CoV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ", según protocolo SIDIDI 203150, patrocinado y representado en el Perú por UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA. Dicho informe de enmienda corresponde al siguiente documento y centro de investigación:

- o Protocolo de investigación N° SIDIDI 203150 versión 1.4, con fecha 24 de agosto del 2020.

Table with 2 columns: Centro de Investigación, Comité de Ética que aprobó la Enmienda. Row 1: Universidad Peruana Cayetano Heredia, Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión de Ética de los ensayos Clínicos de la Enfermedad COVID-19.

Así mismo, en esta versión autorizada se señala que el resultado de RT-PCR de COVID 19 no es un requisito para que el participante sea inculcado con la primera dosis, pero un resultado negativo si lo es para administrar la segunda dosis.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para renovar las muestras de mi consideración

Atentamente

Handwritten signature and stamp of Med. FRANCO ROMANI ROMANI, Director General, Instituto Nacional de Salud.

FRR/OGITT/INS Reg. Exp.00017642-20 EC: 051-20

Tres mil setenta y cuatro. 3074

Jesús María

OFICIO N° 1192 -2020-OGIT/INS

Señor  
**JUAN MIYAHIRA ARAKAKI**  
Representante legal  
**UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**  
Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima

Oficina  
Cajon Yupanqui N° 1400  
Jesús María - Lima 11  
Central: 745-1111  
e-mail: [ofis@ins.gob.pe](mailto:ofis@ins.gob.pe)

Centro Nacional  
de Salud Pública  
Cajon Yupanqui N° 1400  
Jesús María - Lima 11  
Central: 745-1111  
e-mail: [cnsp@ins.gob.pe](mailto:cnsp@ins.gob.pe)

Centro Nacional de  
Alimentación y Nutrición  
Tercer y Bueno N° 276  
Jesús María - Lima 11  
Central: 745-1111  
e-mail: [cnan@ins.gob.pe](mailto:cnan@ins.gob.pe)

Centro Nacional  
de Control de Calidad  
Av. Defensores del Morro  
N° 2269 (ex Huayasi)  
Chorrillos - Lima 5  
Central: 745-0000  
e-mail: [cncc@ins.gob.pe](mailto:cncc@ins.gob.pe)

Centro Nacional  
de Productos Biológicos  
Av. Defensores del Morro  
N° 2269 (ex Huayasi)  
Chorrillos - Lima 5  
Central: 745-0000  
e-mail: [cnpb@ins.gob.pe](mailto:cnpb@ins.gob.pe)

Centro Nacional  
de Salud Interdisciplinaria  
Av. Defensores del Morro  
N° 2269 (ex Huayasi)  
Chorrillos - Lima 5  
Central: 745-0000  
e-mail: [cnis@ins.gob.pe](mailto:cnis@ins.gob.pe)

Centro Nacional de Salud  
Ocupacional y Protección del  
Ambiente para la Salud  
Las Américas N° 350  
Lima - Lima 14  
Central: 745-1111  
e-mail: [cnso@ins.gob.pe](mailto:cnso@ins.gob.pe)

Oficina General  
de Administración  
Av. Defensores del Morro  
N° 2269 (ex Huayasi)  
Chorrillos - Lima 5  
Central: 745-0000  
e-mail: [oga@ins.gob.pe](mailto:oga@ins.gob.pe)

Presente - **ASUNTO** : Informe de Enmienda al EC 051-20 Protocolo SIDIDI 203150  
**REFERENCIA**: Reg. N° 00020861-2020

De mi consideración:


Tango a bien dirigirme a usted, para saludarlo cordialmente y a la vez manifestarle que la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT), ha considerado pertinente **AUTORIZAR** la solicitud de Informe de Enmienda al Ensayo Clínico 051-20 Titulado: **"ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-CoV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ"**, según protocolo SIDIDI 203150, patrocinado y representado en el Perú por **UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**. Dicho informe de enmienda corresponde al siguiente documento y centros de investigación:

- o Protocolo de investigación N° SIDIDI 203150, versión 1.5 de fecha 11 de septiembre del 2020.

Centro de Investigación	Comité de Ética que aprobó la Enmienda
Universidad Peruana Cayetano Heredia RCI 33 Centro de Estudios Clínicos - UPOCH IP: Germán Javier Málaga Rodríguez	Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión de Ética de los ensayos Clínicos de la Enfermedad COVID-19
Servicios Médicos UNMSM RCI 34 Unidad de Ensayos Clínicos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos IP: Eduardo Rómulo Ticona Chávez	

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para renovar las muestras de mi consideración.

Atentamente,

  
M.D. RAÚL A. TIZANA RUIZ  
Director General  
Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

RTR/OGIT/AC  
Reg. Ex. 00020861-20  
EC 051-20

Cajon Yupanqui N° 1400 Jesús María, Lima 11  
Central: 745-1111 | Página Web: [www.ins.gob.pe](http://www.ins.gob.pe)



0486

Jesús María, 16 OCT 2020

OFICIO N° 1218 -2020-OGIT/INS

Señor  
**JUAN MIYAHIRA ARAKAKI**  
 Representante legal  
**UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**  
 Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima

Jefatura  
 Cajal: Yupangui N° 1400  
 Jesús María - Lima 11  
 Central: 748-1111  
 e-mail: [atf@ins.gob.pe](mailto:atf@ins.gob.pe)  
[www.ins.gob.pe](http://www.ins.gob.pe)

Centro Nacional  
 de Salud Pública  
 Cajal: Yupangui N° 1400  
 Jesús María - Lima 11  
 Central: 748-1111  
 e-mail: [ins@ins.gob.pe](mailto:ins@ins.gob.pe)

Centro Nacional de  
 Administración y Normación  
 Turín y Bueco N° 276  
 Jesús María - Lima 11  
 Central: 748-1111  
 e-mail: [nan@ins.gob.pe](mailto:nan@ins.gob.pe)

Centro Nacional  
 de Control de Calidad  
 Av. Defensores del Moro  
 N° 2768 (ex Huastla)  
 Chorrillos - Lima 9  
 Central: 748-0000  
 e-mail: [ccc@ins.gob.pe](mailto:ccc@ins.gob.pe)

Centro Nacional  
 de Proyectos Biológicos  
 Av. Defensores del Moro  
 N° 2768 (ex Huastla)  
 Chorrillos - Lima 9  
 Central: 748-0000  
 e-mail: [cpb@ins.gob.pe](mailto:cpb@ins.gob.pe)

Centro Nacional  
 de Salud Intelectual  
 Av. Defensores del Moro  
 N° 2768 (ex Huastla)  
 Chorrillos - Lima 9  
 Central: 748-0000  
 e-mail: [csint@ins.gob.pe](mailto:csint@ins.gob.pe)

Centro Nacional de Salud  
 Ocupacional y Protección  
 del Ambiente para la Salud  
 Las Arayaes N° 350  
 Lima - Lima 12  
 Central: 748-1111  
 e-mail: [csopa@ins.gob.pe](mailto:csopa@ins.gob.pe)

Oficina General  
 de Administración  
 Av. Defensores del Moro  
 N° 2768 (ex Huastla)  
 Chorrillos - Lima 9  
 Central: 748-0000  
 e-mail: [ogaj@ins.gob.pe](mailto:ogaj@ins.gob.pe)

Presente -  
**ASUNTO** : Informe de Enmienda al EC 051-20 Protocolo SIDIDI 203150  
**REFERENCIA**: Reg. N° 0021430-2020

De mi consideración:


Tengo a bien dirigirme a usted, para saludarlo cordialmente y a la vez informarle que la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, ha considerado pertinente **AUTORIZAR** la **Solicitud de Informe de Enmienda al Ensayo Clínico 051-20** (Título: "ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-CoV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ", según protocolo SIDIDI 203150 patrocinado y representado en el Perú por **UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**. En tal sentido, el informe de enmienda corresponde a los siguientes documentos y centro de investigación:

- Protocolo N° SIDIDI 203150, Versión 1.6, con fecha 4 de Octubre del 2020
- Consentimiento informado principal versión 1.3, con fecha 04 de octubre del 2020
- Consentimiento informado para personas con discapacidad intelectual, versión 1.1 de fecha 04 de octubre del 2020.

Centro de Investigación	Comité de Ética que aprobó la Enmienda
RCI 33-Centro de Estudios Clínicos UPCH Institución de Investigación Universidad Peruana Cayetano Heredia IP: German Javier Málaga Rodríguez	Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión de Ética de los ensayos Clínicos de la Enfermedad Covid-19

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para renovar las muestras de mi consideración.

Atentamente

  
 Raul A. TIMBARUZ  
 Director General  
 Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica  
 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

RTR:CHS/MVC  
 Reg. Exp. 0021430-20  
 EC 051-20



Jesús María, 26 ENE. 2021

OFICIO N° 002-2021-OGITT/INS

Señor JUAN MIYAHIRA ARAKAKI Representante legal UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima

Letraura Capaz Yupanqui N° 1400 Jesús María - Lima 11 Central: 746-1111 e-mail: yfletura@ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud Pública Capaz Yupanqui N° 1400 Jesús María - Lima 11 Central: 746-1111 e-mail: gms@ins.gob.pe

Centro Nacional de Alimentación y Nutrición Tadeo y Espino N° 276 Jesús María - Lima 11 Central: 746-1111 e-mail: cana@ins.gob.pe

Centro Nacional de Control de Calidad Av. Defensores del Morro N° 2288 (ex Huayta) Chorrillos - Lima 5 Central: 746-0000 e-mail: cnc@ins.gob.pe

Centro Nacional de Productos Biológicos Av. Defensores del Morro N° 2288 (ex Huayta) Chorrillos - Lima 5 Central: 746-0000 e-mail: cnob@ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud Intercultural Av. Defensores del Morro N° 2288 (ex Huayta) Chorrillos - Lima 5 Central: 746-0000 e-mail: cnsi@ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud Ocupacional y Promoción del Ambiente para la Salud Las Américas N° 350 Uchiza - Lima 14 Central: 746-1111 e-mail: cnso@ins.gob.pe

Oficina General de Administración Av. Defensores del Morro N° 2288 (ex Huayta) Chorrillos - Lima 5 Central: 746-0000 e-mail: opa@ins.gob.pe

Presente - ASUNTO : Informe de Enmienda al EC 051-20 Protocolo SIDIDI 203150 REFERENCIA: Reg. N° 0022024-21

De mi consideración

Tengo a bien dirigirme a usted, para saludarlo cordialmente y a la vez informarle que la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, ha considerado pertinente AUTORIZAR la Solicitud de Informe de Enmienda al Ensayo Clínico 051-20 Titulado: "ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-CoV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ", según protocolo SIDISI 203150, patrocinado y representado en el Perú por UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA. En tal sentido el informe de enmienda corresponde al siguiente documento y centros de investigación:

- Protocolo N° SIDIDI 203150, Versión 2.0, de fecha 9 de enero del 2021

Table with 2 columns: Centro de Investigación, Comité de Ética que aprobó la Enmienda. Rows include Centro de Estudios Clínicos - UPCH (RCI 33) and Unidad de Ensayos Clínicos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (RCI 34).

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para renovar las muestras de mi consideración.

Atentamente,

Handwritten signature and stamp of the General Office of Investigation and Technological Transfer.

RTRC/SMC Reg. Ex. 0022024-21 EC 051-20

Capaz Yupanqui N° 1400, Jesús María, Lima 11 Central: 746-1111 / Página Web: www.ins.gob.pe

## Vacuna Inactivada contra el SARS-CoV-2 (Célula Vero)

### Fase III Protocolo de Estudio Clínico

Nombre del protocolo: Ensayo Clínico de Fase III, Aleatorio, Doble Ciego y Controlado con Placebo paralelo, para Evaluar la Seguridad y la Eficacia Protectora de la Vacuna Inactivada contra el SARS-CoV-2 en la Población Sana de 18 años o más, en Perú

Nombre del producto: Vacuna inactivada de SARS-CoV-2 (Célula Vero)	
Especificaciones: 200WU / dosis, 4µg / dosis	
Número del Protocolo: SIDISI 203150	
Fecha de la versión:	11 de septiembre de 2020
Número de versión:	1.5

#### PATROCINADOR EN PERÚ

Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Av. Honorio Delgado 430, SMP, Lima 31  
Representante Legal  
Dr. Juan Miyahira

**Instituciones Auspiciadores Académicas y Científicas en el Perú**

**Universidad Peruana Cayetano Heredia**



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**



**China National Biotec Group Company Limited**

Compañía encargada de financiar el ensayo clínico y proveer los agentes de investigación.

<b>Nombre del protocolo</b>	Ensayo Clínico de Fase III, Aleatorio, Doble Ciego y Controlado con Placebo paralelo, para Evaluar la Seguridad y la Eficacia Protectora de la Vacuna Inactivada contra el SARS-CoV-2 en una Población Sana de 18 años o más, en Perú
<b>Número de Protocolo</b>	SIDISI 203150
<b>Fecha de versión</b>	11 de septiembre de 2020
<b>Número de versión</b>	1.5
<b>Patrocinador en Perú</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Universidad Peruana Cayetano Heredia Av. Honorio Delgado 430, SMP, Lima 31</li></ul>
<b>Líder del proyecto</b>	German Málaga, MD Universidad Peruana Cayetano Heredia Av. Honorio Delgado 430, SMP, Lima 31 Tel +51 992768300 Correo electrónico: <a href="mailto:german.malaga@upch.pe">german.malaga@upch.pe</a>

Declaración del IP

Número de Protocolo	SIDISI 203150
Fecha de la versión	11 de septiembre del 2020
Número de la versión	1.5

Estoy de acuerdo en:

- Asumir la responsabilidad de guiar correctamente la investigación clínica en la región.
- Asegurar de que este estudio se realice de acuerdo con el protocolo y los procedimientos operativos estándar para el estudio clínico.
- Asegurar de que el personal involucrado en este proyecto tenga plena conciencia de la información del producto en investigación y otras responsabilidades y obligaciones relacionadas con la investigación especificadas en este protocolo.
- Asegurar de que no se realicen cambios en el protocolo sin revisión y aprobación por escrito del patrocinador y el Comité de Ética (IEC), a menos que sea necesario eliminar los riesgos inmediatos para el sujeto o cumplir con los requisitos de la autoridad de registro (por ejemplo, aspectos administrativos del proyecto).
- Estoy completamente familiarizado con el método correcto de uso de la vacuna descrita en el protocolo y otra información proporcionada por el patrocinador, que incluye, entre otros, el siguiente contenido: folleto del investigador actual (IB) o documentos equivalentes y suplementos relevantes.
- Conozco y cumpliré el GCP, los Principios Rectores para la Gestión de la Calidad de los Ensayos Clínicos de Vacunas (Provisionales) y todos los requisitos reglamentarios existentes.

PI: Eduardo Ticona, MD

Firma:

Fecha: Día Mes Año

### Declaración del IP

Número de protocolo	SIDISI 203150
Fecha de versión	11 de septiembre del 2020
Número de versión	Versión 1.5

**Estoy de acuerdo en:**

- Asumir la responsabilidad de guiar correctamente la investigación clínica en la región.
- Asegurar que este estudio se lleve a cabo de acuerdo con el protocolo y los procedimientos operativos estándar del estudio clínico
- Asegurar que el personal que participe en este proyecto sea plenamente consciente de la información sobre el producto en investigación y de otras responsabilidades y obligaciones relacionadas con la investigación que se especifican en este protocolo.
- Asegurar que no se hagan cambios al protocolo sin la revisión y aprobación por escrito del patrocinador y del Comité de Ética (CEI), a menos que sea necesario para eliminar los peligros inmediatos para el sujeto o para cumplir con los requisitos de la autoridad de registro (por ejemplo, los aspectos administrativos del proyecto).
- Estoy plenamente familiarizado con el método correcto de utilización de la vacuna descrito en el protocolo y con otra información proporcionada por el patrocinador, incluidos, entre otros, los siguientes contenidos: folleto del investigador actual (IB) o documentos equivalentes y suplementos pertinentes.
- Estoy familiarizado con la BPC, los Principios rectores para la gestión de la calidad de los ensayos clínicos de vacunas (provisionales) y todos los requisitos reglamentarios existentes, y los cumpliré.

**PI 2: Germán Málaga, MD**

**Fecha: Día Mes Año**

### Lista de Abreviaturas

ACE2	Enzima convertidora de angiotensina 2
ADE	Aumento de la dependencia de los anticuerpos
AE	Efecto secundario
CI	Intervalo de confianza
CDC	Centros de control y prevención de enfermedades
CoV	Coronavirus
eCRF	Formulario electrónico de Notificación de Casos
EDC	Sistema de Captura de Datos Electrónicos
FAS	Conjunto de Análisis Completo
GCP	Buenas Prácticas Clínicas
GMP	Buenas Prácticas de Producción
GMT	Título Medio Geométrico
GMI	Aumento de la Media Geométrica
IB	Manual del Investigador
ICF	Formulario de Consentimiento Informado
IEC	Comité Independiente de Ética
MERS	Síndrome respiratorio de Oriente Medio
NMPA	Administración Nacional de Productos Médicos

PPS	Conjunto de Protocolos
SAE	Efectos Secundarios Graves
SARS	Síndrome respiratorio agudo severo
SOP	Procedimiento operativo estándar
SS	Equipo de seguridad
SUSAR	Reacciones secundarias graves sospechosas e inesperadas
VDE	Enfermedad potenciada por la vacuna
OMS	Organización Mundial de la Salud

### GLOSARIO DE TÉRMINOS

**Protocolo:** Describe los antecedentes, la base teórica y el propósito de la prueba, el diseño, el método y la organización de la misma, incluidas las consideraciones estadísticas, la ejecución de la prueba y las condiciones de finalización.

**Distribución aleatoria:** Asignación aleatoria del tratamiento a los sujetos para reducir el sesgo de selección.

**Comité de Ética:** Una organización independiente compuesta por profesionales médicos, expertos legales y personal no médico. Su deber es verificar el carácter ético del protocolo y los accesorios del estudio clínico y ofrecer garantías públicas para asegurar la protección de la seguridad, la salud y los derechos de los sujetos. La composición y todas las actividades del Comité no se verán perturbadas o afectadas por la organización y ejecución de las pruebas clínicas.

**IB:** Datos de investigación clínica y no clínica, disponibles sobre los

medicamentos experimentales cuando se realizan investigaciones en seres humanos.

**Medicamentos de prueba:** Medicamentos o placebos con ingredientes activos que se evalúan en ensayos clínicos o se utilizan como medicamentos de control, incluidos los medicamentos que han sido aprobados para su comercialización pero que tienen usos diferentes de los contenidos aprobados, se utilizan para indicaciones no aprobadas o tienen por objeto obtener más información sobre los contenidos aprobados.

**Investigador:** Persona que realiza ensayos clínicos y es responsable de la calidad de los mismos y de la seguridad y los derechos de los sujetos. El investigador debe pasar un examen de calificación y tener experiencia profesional, calificaciones y habilidades en los ensayos clínicos.

**Patrocinador:** Empresa, institución u organización que inicia un ensayo clínico y es responsable del inicio, la gestión, la financiación y la supervisión del ensayo.

**Supervisor:** Persona con conocimientos pertinentes designada por el patrocinador y responsable ante el mismo, cuya tarea es supervisar e informar sobre la realización de las pruebas y verificar los datos.

**Organización de Investigación por Contrato:** Individuos u organizaciones firman contratos con el patrocinador para realizar ciertas tareas y trabajos de patrocinio en ensayos clínicos.

**Sujeto:** En todo el protocolo, se refiere al receptor como producto de investigación o sustancia de referencia. El investigador se puso en contacto con sus padres o tutores en relación con su participación en la investigación clínica.

**Código del sujeto:** un código de identificación único y especial que puede asociarse con el archivo fuente del sujeto. En los ensayos clínicos, cuando se informan sobre efectos secundarios y otros datos relacionados con las pruebas, la identidad del sujeto se mantiene confidencialmente y el código de identificación se puede usar para reemplazar el nombre del sujeto. Los pacientes y los sujetos pueden usar el número de registro médico original como código de identificación para facilitar la trazabilidad de todos los datos de ensayos clínicos.

**Consentimiento informado:** se refiere al proceso en el que el sujeto confirma voluntariamente su consentimiento para participar en el ensayo clínico después de informar al sujeto de todos los aspectos de un ensayo, lo que debe documentarse mediante un formulario de consentimiento informado firmado y fechado.

**Formulario de consentimiento informado:** es la prueba documental de que cada sujeto indica que participa voluntariamente en una determinada prueba. El investigador debe explicar a los sujetos la naturaleza de la prueba, el propósito de la misma, los posibles beneficios y riesgos, otros métodos de tratamiento disponibles y los derechos y obligaciones de los sujetos de acuerdo con la Declaración de Helsinki, para que éstos puedan comprender y expresar plenamente su consentimiento.

**Formulario de informe de caso:** se refiere a un documento diseñado de acuerdo con las regulaciones del protocolo para registrar los datos de cada sujeto durante la prueba.

**Procedimientos operativos estándar:** Con el fin de lograr la uniformidad en el cumplimiento de una responsabilidad de trabajo específica en los ensayos clínicos, se formula un procedimiento operativo unificado, detallado y estándar

para el trabajo específico.

**Supervisión:** se supervisan y examinan los progresos y el proceso de los ensayos clínicos para asegurar que los ensayos clínicos se ejecuten, registren y comuniquen de conformidad con los requisitos del protocolo, los procedimientos operativos estándar (SOP), las normas de gestión de la calidad de los ensayos clínicos de medicamentos (GCP) y las leyes y reglamentos pertinentes.

**Auditoría:** Examen sistemático realizado por personal que no participa directamente en la prueba para evaluar si la aplicación de la prueba, el registro y el análisis de los datos se ajustan al protocolo, los procedimientos operativos estándar y los requisitos reglamentarios pertinentes para los ensayos clínicos de medicamentos.

**Inspección:** El departamento de supervisión y administración de medicamentos revisará oficialmente los documentos, equipos, registros y otros aspectos pertinentes de los ensayos clínicos. La inspección puede realizarse en la ubicación de la unidad de ensayo, patrocinador u organización de investigación por contrato.

**Acontecimientos adversos:** se refiere a los acontecimientos médicos inesperados generados por los sujetos de los ensayos clínicos, que no necesariamente tienen relación causal con las vacunas o las vacunaciones.

**Reacciones adversas:** Durante la vacunación se producen reacciones inesperadas o perjudiciales de acuerdo con las dosis y procedimientos prescritos, generalmente relacionados con la vacunación.

**Efectos secundarios graves:** se refieren a los acontecimientos que requieren hospitalización, prolongan el tiempo de hospitalización, de discapacidad, afectan

0480

la capacidad de trabajo, ponen en peligro la vida o la muerte, conducen a malformaciones congénitas y otros acontecimientos durante los ensayos clínicos.

## Equipo de Investigación

### Patrocinador

**Universidad Peruana Cayetano Heredia**  
H. Delgado 430, SMP, Lima 31  
Representante Legal – Juan Miyahira, MD  
Tel. 3190000 Correo electrónico: juan.miyahira@upch.pe

### Sitio de ensayos clínicos 1

**Centro de Estudios Clínicos-UPCH (RCI-33)**  
Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Persona a cargo: Dr. Germán Málaga, MD  
Tel +51 992768300 Correo electrónico: german.malaga@upch.pe

#### **Co-investigadores**

##### **Héctor H. García, MD, PhD**

Unidad de Cisticercosis, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas  
Jr. Ancash 1271, Barrios Altos, Lima 1, Perú.  
Departamento de Microbiología, Universidad Peruana Cayetano Heredia.  
Av. Honorio Delgado 430, Urb. Ingeniería, SMP, Lima 31, Lima, Perú.  
Teléfono Int + (511) 328-7360 e-mail: hgarcia@jhsph.edu

##### **Javier A. Bustos MD, MSc, MPH, PhD**

Departamento de Microbiología, Universidad Peruana Cayetano Heredia.  
Av. Honorio Delgado 430, Urb. Ingeniería, SMP, Lima 31, Lima, Perú.  
Teléfono/Fax Int + (511) 328-4038 e-mail: javier.bustos.p@upch.pe

#### **Coordinadora de Investigación Clínica**

##### **Mónica Vera Cabanillas, RN**

Departamento de Microbiología, Universidad Peruana Cayetano Heredia.  
Av. Honorio Delgado 430, Urb. Ingeniería, SMP, Lima 31, Lima, Perú.  
Teléfono /Fax Int + (511) 328-4038 e-mail: monica.vera.c@upch.pe

## **Sitio de ensayos clínicos 2**

### **EDUARDO TICONA CHÁVEZ**

#### **Investigador Principal**

Centro de Investigación Unidad de Ensayos Clínicos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
Av. Universitaria / Calle Germán Amézaga 375 Lima 1.  
Teléfono 619-70001 Anexo 7630 Clar. 993560268  
Tel +51 993560268 Correo electrónico: [eticonac@unmsm.edu.pe](mailto:eticonac@unmsm.edu.pe)

### **CESAR TICONA HUAROTO**

#### **Sub-Investigador Principal**

Centro de Investigación Unidad de Ensayos Clínicos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
Av. Universitaria / Calle Germán Amézaga 375 Lima 1.  
Teléfono 619-70001 Anexo 7630 Clar. 993560273

### **PAOLA RONDAN GUERRERO**

#### **Sub-Investigadora.**

Centro de Investigación Unidad de Ensayos Clínicos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos Av. Universitaria  
Calle Germán Amézaga 375 Lima 1.  
Teléfono 619-70001. Anexo 7628 Clar. 964292645

### **GABRIELA SANTOS REVILLA**

#### **Sub-Investigadora**

Centro de Investigación Unidad de Ensayos Clínicos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos Av. Universitaria  
Calle Germán Amézaga 375 Lima 1  
Teléfono 619-70001. Anexo 7628 Clar. 998068006

### **VICTOR MANUEL CHAVEZ PEREZ**

#### **Sub-Investigador**

Centro de Investigación Unidad de Ensayos Clínicos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos Av. Universitaria  
Calle Germán Amézaga 375 Lima 1  
Teléfono 619-70001. Anexo 7628 Clar. 955009135

## **Unidad de supervisión de ensayos clínicos 1**

CRO independiente  
Gotuzzo Asociados

**Unidad de Gestión de Datos 1:**

**Centro de Estudios Clínicos UPCH**  
Av. Honorio. Delgado 430, SMP, Lima 31  
Contacto: Saúl Santiváñez, MD, PhD

### Sinopsis

<b>Título del estudio</b>	Ensayo clínico de fase III aleatorio, doble ciego, controlado en paralelo con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) en la población sana de 18 años o más, en Perú
<b>Características del producto</b>	<p>WIBP:</p> <p>La vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) se prepara inoculando células de Verda Reno (célula Vero) con la cepa WIV04 del SARS-CoV-2, cultivando, cosechando, inactivando, aclarando, concentrando, inactivando por segunda vez, purificando y añadiendo adyuvante de hidróxido de aluminio.</p> <p>BIBP:</p> <p>La vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) se prepara inoculando células de Verda Reno (célula Vero) con la cepa HB02 de SARS-CoV-2, cultivando, cosechando, inactivando, aclarando, concentrando, purificando y añadiendo adyuvante de hidróxido de aluminio.</p>
<b>Indicaciones</b>	Después de la vacunación, el cuerpo puede producir una respuesta inmunológica para prevenir las enfermedades causadas por el SARS-CoV-2.

<b>Objetivos</b>	<p><b>Objetivo principal</b></p> <p>Evaluar la eficacia protectora de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (Célula Vero) después de un ciclo completo de inmunización para prevenir las enfermedades causadas por el SARS-CoV-2 en sujetos sanos de 18 años de edad o más.</p> <p><b>Objetivos secundarios</b></p> <p>Evaluar la seguridad después de 2 dosis de inmunización en sujetos sanos de 18 años o más.</p> <p>Evaluar la eficacia protectora después de 14 días tras 2 dosis de inmunización de la prevención de casos graves de neumonía SARS-CoV-2 y de muertes acompañadas de COVID-19.</p> <p>Evaluar la inmunogenicidad en 14 días y 180 días después de 2 dosis de inmunización en sujetos sanos de 18 años o más.</p> <p><b>Objetivo del estudio exploratorio</b></p> <p>Explorar el efecto protector del criterio de valoración inmunológico sustitutivo del anticuerpo neutralizante anti-SARS-CoV-2 contra las enfermedades causadas por la infección del SARS-CoV-2</p> <p>Incidencia del EDA después de la inmunización</p>
------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

0477

<b>Vacuna en Investigación</b>	<b>Vacuna de investigación 1:</b>  Vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (Célula Vero)  Fabricante: Instituto de Productos Biológicos de Wuhan, Ltd.  Instituto de Virología de Wuhan, Academia China de Ciencias  Especificación: 200WU/dosis por uso humano, 0.5 mL/ dosis  Condiciones de almacenamiento: 2-8°C  Número de lote de la vacuna: 202006011  Ver COA de los Institutos Nacionales de Control de Alimentos y Drogas
	<b>Vacuna de investigación 2:</b>  Vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (Célula Vero)  Fabricante: Instituto de Productos Biológicos Co., de Beijing, Ltd.  Especificaciones: 4µg/dosis para uso humano, 0.5 mL/ dosis  Condiciones de almacenamiento: 2-8°C  Número de lote de la vacuna: 202007S026  Ver COA de los Institutos Nacionales de Control de Alimentos y Drogas

<b>Placebo</b>	<p>Nombre del producto: Placebo/Aluminio adyuvante de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2</p> <p>Ingrediente activo: Ninguno; Contenido de virus: Ninguno</p> <p>Adyuvante: hidróxido de aluminio</p> <p>Fabricante: Instituto de Productos Biológicos Co., de Wuhan, Ltd.</p> <p>Especificaciones: 0.5 mL/ dosis, 0.5mL para uso humano</p> <p>Condiciones de almacenamiento: 2-8°C</p> <p>Número de lote y periodo de validez: 202006002</p> <p>Ver COA de los Institutos Nacionales de Control de Alimentos y Drogas</p>
<b>Diseño del estudio</b>	<p>Este ensayo clínico se lleva a cabo en un diseño aleatorio, ciego y controlado por placebo. El tamaño total de la muestra es de 6,000, que se asignan aleatoriamente en el grupo de control de la vacuna en investigación 1, la vacuna en investigación 2 y el placebo. Los sujetos con síntomas compatibles, serán excluidos.</p> <p>Programa de inmunización: Se inoculan 2 dosis de la vacuna en investigación o placebo en el músculo deltoides de la parte superior del brazo de acuerdo con el programa de vacunación del día 0, 21-28.</p>

**Observación de seguridad**

Después de cada dosis de vacunación, se observa al sujeto durante 30 minutos en el lugar, y se recogen los eventos adversos locales y sistémicos. En el plazo de 0-30 días, las reacciones locales y sistémicas de los sujetos se siguen activamente y se registran en el formulario de contacto telefónico de seguimiento. Los efectos secundarios graves (SAE) se vigilarán diariamente dentro de los 12 meses posteriores a la vacunación, y se hará un seguimiento, se registrarán y se notificarán según sea necesario.

**Observación de la eficacia**

Después de que los sujetos se inscriban en el grupo, se iniciará la vigilancia de los casos de infección por el SARS-CoV-2 se planifica y se realiza un seguimiento activo de los sujetos, y se establece una red de vigilancia en las instituciones médicas y sanitarias locales para vigilar los casos de infección por el SARS-CoV-2 en los sujetos. Los casos diagnosticados como sospechosos por los clínicos se estudiarán como casos epidemiológicos, incluyendo hisopos nasofaríngeos, esputo y/u otras secreciones respiratorias inferiores, y se recogerá sangre venosa en las etapas aguda y convaleciente. El ácido nucleico del SARS-CoV-2 se analizará mediante el método de RT-PCR.

y/o la secuenciación de genes virales, o se realizará la prueba de anticuerpos específicos del SARS-CoV-2. Los sujetos con ácido nucleico positivo, anticuerpos IgM e IgG positivos y/o suero de convaleciente aumentado 4 veces o más que el suero de la fase aguda son casos confirmados de COVID-19. (consultar el manual de operación de monitoreo de casos).

Se calcula la incidencia de la enfermedad confirmada por el SARS-CoV-2 en los tres grupos de muestras de estudio y se analizan la tasa de protección epidemiológica y el intervalo de confianza de las vacunas inactivadas contra la enfermedad del SARS-CoV-2.

Observación de inmunogenicidad: Los sujetos 00001-01200 serán reclutados en los subgrupos de inmunogenicidad para evaluar la respuesta de los anticuerpos de los sujetos a la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2/placebo.

Recoger los sueros de todos los sujetos en 14 días después del tratamiento completo de inmunización, para explorar el nivel de protección anti-SARS-CoV-2 NtAb contra el COVID-19.

#### **Definición del caso**

Casos sospechosos: Personas sintomáticas a) en zonas endémicas de SARS-CoV-2 o b) con antecedentes de contacto con casos confirmados o sospechosos de COVID-19 dentro de

045

los 14 días anteriores a la aparición de la enfermedad, o c) agrupación de la enfermedad (2 o más casos de fiebre/sintomas respiratorios ocurridos en lugares colectivos como familias, comunidades, empresas y escuelas en un plazo de dos semanas), fiebre de causas desconocidas y/o síntomas respiratorios, casos con características de diagnóstico por imágenes de neumonía por SARS-CoV-2, recuento de leucocitos normal o reducido y recuento de linfocitos normal o reducido en la fase inicial de aparición.

Casos confirmados: Los casos sospechosos se confirman si presentan una de las siguientes evidencias etiológicas o serológicas: (1) El ácido nucleico del SARS-CoV-2 es positivo mediante la prueba RT-PCR de fluorescencia oportuna; (2) La secuencia del gen del virus es altamente homóloga al SARS-CoV-2 conocido; (3) El anticuerpo IgM específico del SARS-CoV-2 en suero y el anticuerpo IgG son positivos; el anticuerpo IgG específico del SARS-CoV-2 en suero pasó de negativo a positivo o es más de 4 veces mayor en el suero de convalecientes que en la fase aguda.

**Tabla 1 Tamaño de la muestra y programa de los ensayos clínicos de la Fase III**

Grupo de edad	Vacuna	Calendario de Vacunación	Tamaño de la muestra	Seguridad	Momento de la extracción de sangre
Sujetos de 18 años o más	Vacuna de Investigación n-1	D 0-21*	2000	1. Recoger AE y SAE dentro de los 0-30 días	Recoger muestras de

	Vacuna de Investigación n -2	2000	después de cada dosis de inmunización; 2. Recoger SAE dentro de los 12 meses después de la inmunización	sangre de todos los sujetos antes de la vacunación; Recoger muestras de sangre de 1200 en 14 días después de dos dosis y D180 después de 2 dosis de vacunación
	Placebo	2000		
	Total	6000		

\*Nota: Período ventana de vacunación +7 días; periodo ventana de recolección de sangre +20 días

**Criterios de inclusión**

- Rango de edad: Sujetos sanos de 18 años o más
- Al pedir la historia clínica y el examen físico, el investigador opinó que la condición de salud es buena.
- Las mujeres en edad de procrear no están amamantando o embarazadas en el momento de la inscripción (prueba de embarazo por orina negativa), y no planean quedar embarazadas en los primeros 3 meses después de la inscripción. Se han tomado medidas anticonceptivas efectivas dentro de las dos semanas anteriores a la inclusión y se han continuado durante al menos tres meses después de la última dosis.
- Durante todo el periodo de seguimiento del estudio, ser capaz y estar dispuesto a completar todo el plan de estudio

0979

	<p>indicado.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Con la capacidad de comprender los procedimientos de investigación, con el consentimiento informado, firmar voluntariamente un formulario de consentimiento informado, y poder cumplir con los requisitos del protocolo del estudio clínico.</li></ul>
<p><b>Criterios de exclusión de la primera dosis</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Historia de Infección SARS-CoV-2 Casos Confirmados, Casos Sospechosos o Infección Asintomática</li><li>- Historia de SARS-CoV-2 Prueba de ácido nucleico positiva</li><li>- Tener un historial de SARS, infección por MERS (autoinforme, investigación in situ)</li><li>- Fiebre (temperatura axilar &gt; 37.0 °C), tos seca, fatiga, obstrucción nasal, secreción nasal, dolor faringeo, mialgia, diarrea, falta de aliento y disnea se produjeron dentro de los 14 días anteriores a la vacunación.</li><li>- Temperatura corporal axilar &gt; 37.0 °C antes de la vacunación</li><li>- Se han producido reacciones alérgicas graves anteriores a la vacunación (como reacciones alérgicas agudas, urticaria, disnea, edema angeo neurótico o dolor abdominal) o alergia a ingredientes conocidos de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2.</li><li>- Tener antecedentes de convulsiones, epilepsia, encefalopatía o enfermedad mental o antecedentes</li></ul>

	<p>familiares.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Malformaciones congénitas o trastornos del desarrollo, defectos genéticos, desnutrición grave, etc.</li><li>- Enfermedades hepáticas y renales graves, hipertensión incontrolable (presión arterial sistólica <math>\geq</math> 140 mmHg, presión arterial diastólica <math>\geq</math> 90 mmHg, excepto si es condición pre-existente usual), complicaciones diabéticas, tumores malignos, diversas enfermedades agudas o período de ataque agudo de enfermedades crónicas.</li><li>- Se le ha diagnosticado inmunodeficiencia congénita o adquirida, infección por VIH, linfoma, leucemia u otras enfermedades autoinmunes.</li><li>- Entre las enfermedades conocidas o sospechadas se incluyen las enfermedades respiratorias graves, las enfermedades cardiovasculares graves, las enfermedades hepáticas y renales, y los tumores malignos.</li><li>- Historial de disfunción de la coagulación (por ejemplo, deficiencia del factor de coagulación, enfermedad de la coagulación)</li><li>- Estar recibiendo terapia anti-TB.</li></ul> <p>Pacientes que reciben inmunoterapia o terapia inhibidora en un plazo de 3 meses (oral continua o en infusión durante más de 14 días)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- La vacuna viva atenuada se inocular dentro del mes anterior</li></ul>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

0473

	<p>a esta vacunación, las otras vacunas se inoculan dentro de los 14 días anteriores a esta vacunación.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Los productos sanguíneos recibidos dentro de los 3 meses antes de esta vacunación</li><li>- Otros medicamentos de investigación recibidos dentro de los 6 meses anteriores a esta vacunación.</li><li>- El investigador juzgó otras circunstancias que no son adecuadas para este ensayo clínico.</li></ul>
<p><b>Criterios de exclusión para la segunda dosis de vacunación</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- La prueba de embarazo en orina es positiva.</li><li>- Pacientes con fiebre alta (temperatura axilar <math>\geq 39.0</math> °C) que dura 3 días después de la dosis anterior de la vacuna y reacción alérgica severa.</li><li>- Reacciones adversas graves relacionadas causalmente con la dosis anterior de la vacuna.</li><li>- El investigador deberá determinar si continuará participando en el estudio si se descubre recientemente que el sujeto no cumple con los criterios de inclusión de la primera dosis o con los criterios de exclusión de la primera dosis después de que se le haya vacunado con la dosis anterior de la vacuna.</li><li>- Alcanzar el punto final del estudio clínico.</li><li>- Otros motivos de exclusión según el investigador.</li></ul>

<b>Retirada anticipada del sujeto</b>	<p>La retirada anticipada significa que el sujeto no completa los procedimientos de vacunación y extracción de sangre de acuerdo con el protocolo del estudio clínico, y el investigador decide si continúa la investigación de seguimiento relacionada con la situación. Cuando se presente cualquiera de las siguientes condiciones, el sujeto se retirará del estudio clínico por adelantado.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- El sujeto o el tutor del sujeto solicitan retirarse del ensayo clínico.</li><li>- Eventos adversos intolerables, relacionados o no con los medicamentos de prueba.</li><li>- El estado de salud de los sujetos no les permite seguir participando en este ensayo.</li><li>- Los sujetos son inoculados con otra vacuna de investigación clínica durante el periodo de estudio.</li><li>- Cualquier otra razón que el investigador considere.</li><li>- Alcanzar el punto final del estudio clínico.</li></ul>
<b>Criterios de suspensión o terminación anticipada</b>	<p>El investigador, el patrocinador y el Comité de Ética celebrarán conjuntamente una reunión para decidir si se da por terminado el ensayo clínico con antelación.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- El número de sujetos de cualquier subgrupo con una reacción adversa de nivel de gravedad 3 después de cada dosis de vacunación supera el 30% de los sujetos de ese subgrupo que son vacunados. Y debe ser evaluado y determinado por</li></ul>

0472

	<p>la DSMB si debe ser suspendido.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- En caso de que se produzca alguna de las siguientes circunstancias, el ensayo clínico se terminará por adelantado:</li><li>- el patrocinador ha encontrado que la vacuna tiene riesgos potenciales de seguridad o el ensayo tiene problemas de calidad, requiriendo la terminación completa del ensayo.</li><li>- El Comité de Ética solicitó la terminación del ensayo por la violación de la ética en el mismo.</li><li>- Solicitud por parte de la autoridad administrativa para terminar el ensayo.</li></ul>
<p><b>Criterio de Valoración del ensayo</b></p>	<p><b>Criterio de valoración de la eficacia protectora</b></p> <p><b>Criterio de valoración primario</b></p> <p>Efecto protector contra el COVID-19 después de 14 días tras el tratamiento completo de vacunación entre la población sana de 18 años y más. Todos los casos confirmados son confirmados por el examen a ciegas del DSMB</p> <p><b>Criterio de valoración secundario</b></p> <p>Evaluar el efecto protector después de 14 días tras 2 dosis de inmunización de la prevención de los casos graves de neumonía por SARS-CoV-2 y de las muertes acompañadas de COVID-19.</p> <p><b>Criterio de valoración exploratorio</b></p>

	<p>Explorar el nivel de protección del anticuerpo neutralizante anti-SARS-CoV-2 contra las enfermedades causadas por la infección del SARS-CoV-2.</p> <p><b>Criterios de valoración de seguridad</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Observe la incidencia de cualquier reacción o evento adverso dentro de los 30 minutos después de cada dosis de la vacuna.</li><li>• Observe la incidencia de reacciones/eventos adversos a los 0-30 días después de cada dosis de la vacuna.</li><li>• Observe la incidencia de eventos adversos graves (SAE) desde el comienzo de la primera dosis hasta 12 meses después de todo el tratamiento de la inmunización.</li></ul> <p><b>Criterio de valoración de inmunogenicidad:</b></p> <p>Evaluar la tasa de crecimiento cuádruple, GMT y GMI del anticuerpo neutralizante anti-SARS-CoV-2 14 días después del tratamiento completo de inmunización.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## **FASE III PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS- COV-2 (CÉLULA VERO)**

### **1. INTRODUCCIÓN**

La vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) desarrollada por CNBG se utiliza para prevenir la enfermedad causada por el SARS-CoV-2. Después de ser examinada por la Administración Nacional de Productos Médicos (NMPA) de conformidad con la Ley de administración de medicamentos de la República Popular China, la Ley de administración de vacunas de la República Popular China y las medidas para la administración del registro de medicamentos, el producto cumple las disposiciones pertinentes sobre el examen y la aprobación de nuevos medicamentos y se le permite participar en ensayos clínicos.

La CNBG encargó como la organización responsable de llevar a cabo los ensayos clínicos de la fase III simultáneamente en el país y en el extranjero. En la actualidad, el CNBG ha obtenido la aprobación clínica para la fase III en el Perú, y se prevé la realización de un ensayo de eficacia protectora de la fase III. En este proyecto, se utiliza un método de control paralelo aleatorio, a doble ciego y con placebo para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia protectora de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 en sujetos sanos.

## **2. INTRODUCCIÓN Y RESPONSABILIDADES DE LAS UNIDADES PARTICIPANTES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

### **2.1. ORGANIZACIÓN RESPONSABLE DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

#### **2.1.1. ORGANIZACIONES RESPONSABLES**

Responsabilidades: UPOCH

- Participar en la formulación del protocolo de estudio clínico y organizar la aplicación del protocolo de estudio clínico.
- Preparar y revisar los formularios de consentimiento informado, eCRF y formularios de uso in situ, etc.
- Presentar los materiales de examen ético al Comité de Ética y obtener los certificados de aprobación.
- Establecer el sistema de organización y gestión y el sistema de gestión de la calidad de los ensayos clínicos de vacunas, redactar los procedimientos operativos estándar y llevar a cabo la capacitación.
- Recomendar el lugar de los ensayos clínicos, organizar y ayudar en la construcción de la estandarización del lugar, y completar el archivo de las instituciones de ensayos clínicos.
- Disponer de mecanismos de gestión y medidas para prevenir y hacer frente a las emergencias en los ensayos clínicos de vacunas, y cuenta con un equipo de expertos en tratamiento de emergencia de SAE y con la capacidad técnica para ocuparse de SAE.
- Garantizar el almacenamiento y transporte seguros de las vacunas y muestras de las investigaciones.

- Organizar el reclutamiento in situ y la inscripción de sujetos, organizar la vacunación in situ y llevar a cabo el trabajo de observación clínica in situ.
- Organizar el seguimiento de los sujetos en el sitio del ensayo clínico y la recolección de eventos adversos, y organizar el informe, investigación y tratamiento de los eventos adversos.
- Encargarse de organizar y completar el llenado e ingreso de todos los formularios y el eCRF en el sitio del ensayo clínico.
- Confirmar la presentación de los datos del estudio
- Emitir el informe resumido del ensayo clínico
- Gestionar y guardar los datos relacionados con el estudio hasta 5 años después de que el estudio se haya completado, de acuerdo con los requisitos de la GCP.

Responsabilidades: CNBG

China National Biotech Group Company Limited (CNBG) se ha dedicado a las empresas de atención de la salud desde 1919. Ahora es un miembro clave de una de las 500 empresas más importantes del mundo --- SINOPHARM. CNBG ha sido reconocida por la industria como la empresa biofarmacéutica más completa con una larga historia, un completo portafolio de productos y una gran capacidad de fabricación. CNBG puede producir 50 tipos de vacunas humanas con una producción anual de más de 700 millones de dosis. Suministra más del 80% de las vacunas para el Programa Nacional de Inmunización.

El Instituto Wuhan de Productos Biológicos Co., Ltd. (en adelante "WIBP"),

fundado en 1950, filial del CNBG, posee más de 70 licencias de producción, entre las que se encuentran 12 productos principales en el mercado, entre ellos la vacuna DTaP, la vacuna atenuada JE, la vacuna inactivada EV71 (célula Vero), la vacuna de polisacárido meningocócico del grupo A, la vacuna combinada de difteria y tétanos, la vacuna antitetánica adsorbida, la vacuna de Leptospira, la vacuna de polisacárido tifoidea Vi, la inmunoglobulina porcina antihumana de células T, etc., con una producción anual de más de 150 millones de dosis. BIBP tiene múltiples vacunas de virus, vacunas bacterianas y vacunas de ingeniería genética, productos perennes listados incluyendo la vacuna DPT, vacuna contra la polio, vacuna contra la hepatitis b, vacuna JE, vacuna contra la fiebre amarilla, serie de vacunas MMR, vacuna contra la influenza. Muchos de estos productos son productos exclusivos y muchos de ellos se encuentran en el primer país desarrollado y obtienen el documento de aprobación de producción, lo que contribuye enormemente a la prevención y el control de las enfermedades infecciosas en China.

El Instituto de Productos Biológicos de Beijing Co., Ltd. (en adelante "BIBP"), fundado en 1919, filial del CNBG, es la primera empresa de investigación, desarrollo y producción de productos biológicos de China, con una historia de 100 años. Es una empresa de alta tecnología a gran escala que integra la producción, el desarrollo y la comercialización de importantes productos biológicos y es una de las principales bases de fabricación de productos biológicos de China. Comparte la responsabilidad social de la prevención y el control de enfermedades con el departamento de control de enfermedades y es

una parte importante de la prevención y el control de enfermedades en China.

El BIBP tiene múltiples vacunas de virus, vacunas bacterianas y vacunas de ingeniería genética, productos perennes listados que incluyen la vacuna DPT, la vacuna contra la polio, la vacuna contra la hepatitis b, la vacuna JE, la vacuna contra la fiebre amarilla, la serie de vacunas MMR, la vacuna contra la gripe. Muchos de estos productos son productos exclusivos y muchos de ellos son los primeros desarrollados en el país y obtienen el documento de aprobación de producción, lo que contribuye enormemente a la prevención y el control de las enfermedades infecciosas en China.

Desde el brote de COVID-19, el CNBG dirige actualmente el desarrollo de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (Célula Vero) en China y es el primero en obtener la aprobación de los ensayos clínicos del NMPA. El CNBG ha construido dos instalaciones de última generación de P3 en China que permiten fabricar y entregar anualmente más de 200 millones de dosis de vacunas.

#### Responsabilidades

- Proporcionar el protocolo clínico preliminar, revisar y aprobar el protocolo clínico final y los formularios de los ensayos clínicos;
- Proporcionar documentos in situ como el aviso de ensayo clínico y el IB (cuyo contenido incluye datos químicos, farmacéuticos, toxicológicos, farmacológicos y clínicos y datos de los medicamentos del ensayo);
- Proporcionar vacunas para ensayos clínicos y proporcionar certificados de liberación de lotes de COA o productos biológicos calificados,

- Proporcionar el transporte de las vacunas para garantizar el almacenamiento y transporte seguro de las vacunas para los ensayos;
- Proporcionar fondos para el estudio clínico;
- Designar personal a tiempo completo para que se encargue de supervisar la información sobre la seguridad de los ensayos clínicos y de gestionar los informes de los EAS, comprender el estado latente de toda la información sobre la seguridad de los ensayos clínicos y notificar oportunamente a todos los investigadores que participan en el ensayo y a las autoridades reguladoras;
- Participar en la investigación y el manejo de las reacciones adversas y los eventos adversos, y responsabilizarse de proporcionar tratamiento médico y gastos de compensación relacionados con los casos de reacciones adversas y los casos de eventos adversos relacionados con vacunas clínicamente probados, de conformidad con los reglamentos pertinentes;
- Responsabilizarse de enviar monitores calificados o confiar a la CRO la evaluación, selección y aprobación del centro de ensayos clínicos. Durante el ensayo, cumplir las responsabilidades de supervisión y vigilancia de conformidad con los requisitos de las buenas prácticas clínicas y verificar los datos del estudio;
- Organizar la supervisión de los ensayos clínicos para garantizar la calidad, asegurar que los ensayos sobre el terreno se realicen de conformidad con los requisitos de la BPC y el protocolo clínico, y asumir la responsabilidad última de la calidad de los ensayos clínicos.

#### **2.4. Organización para las Pruebas de Muestras de Ensayos Clínicos**

TBD

## 2.5. Monitoreo de ensayos clínicos

Nombre: CRO Independiente – A definirse

Introducción:

Responsabilidades

- Llevar a cabo la supervisión de los ensayos clínicos de acuerdo con la BPC, el protocolo clínico y los procedimientos operativos normalizados;
- Ayudar al Patrocinador a confirmar que la institución de ensayos clínicos que realiza el ensayo tiene las condiciones apropiadas para completar el ensayo, incluida la dotación de personal y la capacitación, y que los laboratorios de las zonas funcionales, como las salas de emergencia, están totalmente equipados, funcionan bien y tienen buenas condiciones para el ensayo;
- Verificar que la vacuna en investigación se transporte, almacene, distribuya, utilice, devuelva y manipule de acuerdo con los requisitos del protocolo durante todo el ensayo, y llevar a cabo el control y el registro, comprobar el cambio de dosis y los medicamentos coadministrados de cada sujeto;
- Confirmar que todos los sujetos han firmado un formulario de consentimiento informado por escrito, e indicado la fecha anterior al ensayo, y confirmar que los sujetos seleccionados están calificados;
- Supervisar y vigilar la recepción, el consentimiento informado, el examen físico, la numeración aleatoria, la recogida de muestras, la vacunación, la observación posterior a la inmunización, la gestión de las vacunas, la gestión

de las muestras, la gestión del material, la gestión de los archivos y otros aspectos para garantizar que se apliquen de conformidad con los requisitos pertinentes de la BPC y el protocolo.

- Confirmar que el investigador ha recibido la última edición del folleto del investigador, el protocolo, todos los documentos relacionados con el ensayo clínico y los suministros del ensayo, y aplicarlos normalmente de acuerdo con los requisitos de las leyes y reglamentos. Verificar que los investigadores estén capacitados y autorizados por escrito antes de participar en el estudio;
- Asegurarse de que los investigadores han conservado los documentos necesarios de acuerdo con los requisitos de la BPC y que los registros y documentos del ensayo se actualizan en tiempo real y se mantienen en buen estado.
- Determinar la desviación de los ensayos clínicos con respecto al protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo, la buena práctica clínica y los requisitos reglamentarios pertinentes, comunicarse con los investigadores de manera oportuna y adoptar las medidas adecuadas para evitar que la desviación se repita. Verificar que la retirada y la pérdida de la visita de los sujetos seleccionados se hayan explicado en el formulario de notificación de casos;
- Después de cada visita, el monitor hará un informe escrito al Patrocinador y explicará las medidas correctivas que se hayan tomado o se vayan a tomar para resolver los problemas encontrados en la vigilancia. Registrar con veracidad las visitas de seguimiento, ensayos y exámenes que los investigadores no hayan realizado, y si han corregido los errores y omisiones.

## 2.6. UNIDAD DE GESTIÓN DE DATOS

### 2.6.1. Gestión de Datos

#### Responsabilidades:

- De acuerdo con los requisitos del protocolo, formular un plan de gestión de datos y un plan de verificación de datos, y gestionar los datos durante el ensayo;
- Proporcionar EDC y otros servicios en línea relacionados;
- Administrar los datos de acuerdo con las "Directrices Técnicas para la Gestión de Datos de Ensayos Clínicos". Confirmar que todos los registros de datos e informes son correctos y completos, y que todo el ECRF se ha rellenado correctamente y es coherente con los datos originales, verificando que todos los informes, registros y documentos médicos proporcionados por el investigador son exactos, completos, oportunos, claros y fáciles de leer, indicando la fecha y el número del ensayo, verificando que las correcciones, adiciones o supresiones realizadas en los datos son correctas, están fechadas, justificadas y firmadas por el investigador. Confirmar que se han registrado todos los acontecimientos adversos y que los acontecimientos adversos graves se notifican y registran dentro del plazo especificado;
- Llevar a cabo una limpieza de datos, que incluya principalmente: valor de vacantes, comprobación lógica, gestión de preguntas, comprobación de la coherencia de la SAE, comprobación de la medicación combinada, comprobación de la coherencia de los datos externos, etc.
- Cuestionar los datos del estudio y ayudar a los investigadores a verificarlos y aclararlos. Una vez completada la aclaración, la resolución sobre la división de los grupos estadísticos se ordenará según las opiniones de los

investigadores, el patrocinador y los estadísticos. Bloquear la base de datos y entregar los datos al estadístico para su análisis estadístico;

- Redactar informes de gestión de datos

#### 2.6.1 Gestión de Datos

## 2.7. UNIDAD DE ESTADÍSTICAS DE ENSAYOS CLÍNICOS

### 2.7.1. Estadísticas de ensayos clínicos

Introducción:

Responsabilidades

- Responsable de la distribución, el tamaño de la muestra y el análisis estadístico del protocolo clínico;
- Redacción del protocolo de análisis estadístico según el protocolo clínico;
- Organizar ensayos clínicos aleatorios y a ciegas.
- Preparación a ciegas de vacunas para los ensayos;
- Comprobar el error de los datos;
- Realizar el análisis estadístico según el protocolo de análisis estadístico y redactar el informe de análisis estadístico.

### 2.7.2. Estadísticas de los ensayos clínicos

## 2.8. JUNTA DE VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD DE LOS DATOS (DSMB)

El Patrocinador ha creado la DSMB para supervisar todo el proceso de los

ensayos clínicos. La DSMB se estableció para garantizar el carácter científico del estudio, asegurar la fiabilidad de los datos y evitar conflictos de intereses, proteger los derechos y la salud de los sujetos y proporcionar una evaluación independiente de la racionalidad y la seguridad de la continuación del proyecto de estudio, a fin de que éste se ajuste en gran medida a las normas científicas y éticas. Los miembros de la DSMB son multidisciplinarios, incluyendo expertos en medicina clínica, estadística y gestión de ensayos clínicos.

#### Responsabilidades:

- Supervisión de la seguridad: revisar el informe de seguridad posterior a la inmunización de los sujetos según los estatutos y el plan de supervisión de la DSMB. Si se encuentra que hay un aumento en el riesgo de los sujetos durante el ensayo, la DSMB debe informar al IP y al Patrocinador inmediatamente.
- Monitoreo de la efectividad: Revisar los resultados del análisis interino de acuerdo con los estatutos de la DSMB, para así monitorear la efectividad, y ayudar a tomar una decisión sobre la terminación temprana del ensayo.
- Monitoreo de la calidad del ensayo: monitorear la calidad del ensayo revisando los datos, incluyendo el cumplimiento del protocolo, el estado de reclutamiento, la deserción de los sujetos y la integridad de los datos, etc.

#### Monitoreo del centro de investigación

Se contemplan actividades de supervisión interna y externa permanentes. El monitoreo externo incluye tanto la contratación de una organización de

investigación por contrato o entidad similar para este propósito, como la supervisión continua de un Comité de Seguridad y Gestión de Datos (DSMB). Se contratará una empresa internacional adecuada para garantizar el seguimiento independiente de todos los detalles del estudio de acuerdo con la normativa vigente. Después de una visita preliminar y la visita inicial, esperamos tener al menos dos y posiblemente tres monitoreos durante el estudio y una visita final de cierre. Además, el administrador de datos preparará informes para presentar al DSMB y al investigador principal. El equipo que dirige el estudio revisará y discutirá los resultados de estas auditorías en reuniones bianuales. Las violaciones, omisiones o errores frecuentes o recurrentes del protocolo se analizarán con el investigador principal. Al principio, el equipo de estudio puede desarrollar un programa de formación y crear mecanismos de supervisión para su equipo de investigadores. Las infracciones posteriores y repetidas podrían justificar la suspensión del enrolamiento.

### **3. Antecedentes y Justificación**

#### **3.1 Antecedentes de la Enfermedad**

El Coronavirus pertenece a la familia de los Coronavirus y es un patógeno que se puede propagar entre las razas y es fácil de causar enfermedades respiratorias. Los coronavirus se dividen en cuatro géneros, a saber ( $\alpha$ -coronavirus,  $\beta$ -coronavirus,  $\gamma$ -coronavirus, y  $\delta$ -coronavirus. Según la secuencia de genes, los coronavirus de  $\beta$  se dividen en cuatro subgrupos: Coronavirus A, B, C y D. En 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) dividió además

$\beta$ -coronavirus en cinco subgrupos principales: Embecovirus (antes A), Sarbecovirus (antes B), Merbecovirus (antes C), Nobecovirus (antes D) e Hibecovirus. Entre ellos, los dos primeros subgrupos infectan principalmente a los mamíferos, y los coronavirus que pueden infectar a los humanos son HCoV-OC43, HCoV-229E, SARS-CoV, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, MERS-CoV y 2019-nCoV, respectivamente. 2019-nCoV pertenece al subgrupo del Sarbecovirus [1]. En 2003, el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) infectó a más de 8,000 personas con una tasa de mortalidad de casi el 10%; en 2012, el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS) infectó a casi 2,500 personas y la tasa de mortalidad llegó al 37%. En diciembre de 2019, los pacientes con neumonía de causas desconocidas mostraron fiebre, tos, disnea, acompañada de un cambio en las imágenes médicas de infiltración difusa irregular en los pulmones [2]. Mediante la secuenciación del genoma y el análisis de muestras de líquido de lavado alveolar del tracto respiratorio inferior de pacientes con neumonía de causa desconocida, se encontró un nuevo coronavirus diferente de cualquier virus conocido. La OMS nombró al virus 2019 como nuevo coronavirus, o 2019-nCoV para abreviar, y la enfermedad causada por el virus se denominó COVID-19. La OMS catalogó la epidemia como una emergencia de salud pública de interés internacional. En la actualidad, la fuente de infección de la enfermedad son principalmente los pacientes infectados con el nuevo coronavirus. Las personas infectadas asintomáticas también pueden convertirse en la fuente de la infección. Las principales vías de transmisión son las gotas en las vías respiratorias y la transmisión por contacto directo. Existe la posibilidad de

transmisión por aerosol en caso de exposición a largo plazo a un aerosol de alta concentración en un entorno relativamente cerrado. Dado que los nuevos coronavirus pueden aislarse de las heces y la orina, debe prestarse atención a la transmisión por aerosol o por contacto causada por las heces y la orina a la contaminación ambiental. La población es generalmente susceptible y el pronóstico de los adultos mayores y de las personas con enfermedades crónicas es desalentador. Los síntomas de los casos de niños son relativamente leves. Al 30 de julio de 2020, se han confirmado más de 17,4 millones de personas y 589.000 personas han muerto en todo el mundo. La tasa de mortalidad es muy inferior a la del SARS y el MERS. Sin embargo, el número de infecciones y la tasa de mortalidad general son significativamente más altos que los del SARS y el MERS. Por lo tanto, la investigación y el desarrollo de la vacuna 2019-NCOV es urgente.

La bibliografía de investigación preclínica sobre las vacunas contra los coronavirus del SARS-CoV y el MERS-CoV muestra que algunas vacunas candidatas de coronavirus inactivados y recombinantes pueden tener un aumento de la dependencia de anticuerpos (ADE), lo que constituye un problema de seguridad potencial al que hay que prestar atención y resolver en esta investigación clínica.

### **3.2 Antecedentes patógenos**

2019-nCoV pertenecen a esa familia de coronavirus del orden de los Nidovirales, 80 ~ 120 nm de diámetro, con unas 30.000 bases de virus ARN positivos de

cadena simple envueltos. Su material genético es el más grande de todos los virus ARN conocidos. Tiene una "tapa" de metilación en ese extremo de 5' de la cadena de ARN, y una estructura de "cola" de polyA en el extremo de 3'. Esta estructura es muy similar a la del ARNm eucariótico, también una importante base estructural para que su ARN genómico en si mismo juegue el papel de plantilla de traducción. 2019-nCoV primero utiliza el ARN viral como plantilla para expresar la ARN polimerasa, luego la ARN polimerasa completa la transcripción y síntesis del ARN de cadena negativa, la síntesis de varias proteínas estructurales de ARNm, y la replicación del ARN del genoma viral, y ensambla y genera nuevas partículas de coronavirus en el retículo endoplásmico, que son secretadas fuera de las células a través del aparato de Golgi para formar un ciclo de replicación del virus. La homología entre su genoma y el virus MERS es de aproximadamente el 50%.

El coronavirus está compuesto por la proteína nucleocápside (proteína N), la proteína de punta (proteína S), la proteína de envoltura (proteína E), la proteína de membrana (proteína M), la hemaglutinina-esterasa (proteína HE) y el ácido ribonucleico (ARN). La proteína S hace que el virus se parezca a una corona, desempeñando un papel fundamental en el reconocimiento y la unión de los receptores de la superficie de la célula huésped. La gran similitud de las secuencias de aminoácidos entre el dominio de unión al receptor (RBD) de 2019-nCoV y el SARS-CoV y la estructura prevista de la proteína indican que 2019-nCoV puede utilizar eficazmente la enzima convertidora de angiotensina humana II (ACE2) como receptor para entrar en las células, promoviendo potencialmente

la transmisión de humano a humano [3]. Los resultados experimentales muestran que la afinidad entre la proteína ACE2 y 2019-nCoV es unas 20 veces mayor que la del virus del SARS-CoV, lo que da lugar a una alta infectividad de 2019-nCoV [4], la proteína M participa en la formación y germinación de la envoltura del virus y transporta nutrientes. La proteína HE es un bulto corto que forma la envoltura, lo que puede estar relacionado con la adsorción temprana del coronavirus. La proteína HE de algunos coronavirus puede causar la aglutinación de los glóbulos rojos y la adsorción de los mismos.

Según las investigaciones y los conocimientos actuales, los virus son sensibles a los rayos ultravioleta y al calor. En 56°C por 30min, el éter dietílico, el etanol al 75%, el desinfectante que contiene cloro, el ácido peracético, la imitación de nitrógeno y otros disolventes lipídicos pueden inactivar eficazmente el virus, mientras que la clorhexidina no puede inactivar eficazmente el virus [5].

### **3.3 Antecedentes de la vacuna**

Con la propagación de la nueva epidemia de coronavirus en el mundo, las vacunas se han convertido en la mejor arma para la prevención y el control de las epidemias. Tras el estallido de la epidemia, muchas empresas nacionales e internacionales e instituciones de investigación científica comenzaron a investigar y desarrollar la nueva vacuna contra el coronavirus.

En la actualidad, no se ha aprobado la inclusión en la lista de vacunas para prevenir la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en 2019. Según informes públicos, desde la rápida propagación de la epidemia, hasta el 1 de junio, no

menos de 118 empresas e instituciones de investigación científica de todo el mundo están desarrollando casi 100 proyectos de vacunas contra el coronavirus. Entre los productos de la vacuna figuran principalmente la vacuna proteínica recombinante, la vacuna inactivada, la vacuna de vector viral, la vacuna de ADN y la vacuna de ARNm, de las cuales la vacuna proteínica recombinante, la vacuna de ADN y la vacuna de ARNm han progresado rápidamente. Sobre la base de la experiencia acumulada en la investigación y el desarrollo de vacunas contra el coronavirus en el pasado, el objetivo de las vacunas también se centra principalmente en la proteína S. En la actualidad hay nueve vacunas aprobadas para su inclusión en la lista mundial, entre ellas las vacunas de ácido nucleico, las vacunas de vectores y las vacunas de virus inactivados. Entre ellas, China ha aprobado 5 productos para la investigación clínica, 4 de los cuales son vacunas de virus inactivados y 1 de los cuales es una vacuna de vector de adenovirus.

La Vacuna de Virus Inactivados inactiva el virus obtenido por cultivo mediante calentamiento o métodos químicos. El virus inactivado pierde su patogenicidad y conserva las principales características antigénicas de la cápside viral, que pueden estimular la respuesta inmunológica específica del cuerpo humano. El proceso de investigación y desarrollo de la vacuna de virus inactivado es simple y claro. Sólo mediante la selección de las cepas de virus adecuadas y el establecimiento de métodos apropiados de inactivación y purificación del virus se puede completar rápidamente la preparación de los productos de la vacuna.

Con el desarrollo de la epidemia de COVID-19, la nueva vacuna contra el coronavirus es la única forma efectiva de prevenir la propagación del 2019-nCoV a largo plazo.

#### **4 Perfil del producto**

##### **4.1 Características de la vacuna en investigación**

La nueva vacuna inactivada contra el coronavirus (célula Vero) se prepara inoculando células de riñón de mono verde africano (célula Vero) con la nueva cepa de coronavirus WIV04/HB02, cultivando, cosechando, inactivando, aclarando, concentrando, purificando y añadiendo adyuvante de hidróxido de aluminio. Después de inocular la vacuna, el cuerpo puede producir una respuesta inmunológica. Se utiliza para prevenir enfermedades causadas por los nuevos coronavirus.

El estudio del efecto protector de este producto está programado provisionalmente para ser llevado a cabo a partir de los 18 años de edad.

##### **4.2 Tecnología de producción**

La preparación de esta nueva vacuna contra el coronavirus se hace mediante la inoculación de la nueva cepa de coronavirus aislada y cualificada en las células Vero. Después de cultivar las células, cosechar la solución del virus, concentrar, inactivar con  $\beta$ -propiolactone, purificar y adsorber con un adyuvante de hidróxido de aluminio, la vacuna está completamente preparada. El proceso de producción de la vacuna adopta la tecnología de cultivo para obtener una

solución de cosecha de virus de alto grado de pureza. Tras la concentración de ultrafiltración y la purificación por cromatografía en columna, se obtuvo la solución purificada de virus con una pureza superior al 95%. Tras la inactivación del virus, se preparó la solución madre monovalente y, tras la adsorción de los adyuvantes, el producto se envasó en un producto acabado. Todos los parámetros de calidad cumplían plenamente los requisitos del "Reglamento para la Elaboración y la Célula Vero de la Vacuna Inactivada contra el Nuevo Coronavirus".

- El método de inactivación de todo el lote se adopta para asegurar el efecto de inactivación, la uniformidad y la inmunogenicidad del virus.
- Se adopta el proceso de purificación por cromatografía para mejorar la pureza y la seguridad del producto. Se adopta la columna de cromatografía de gran volumen para asegurar la uniformidad de la calidad del producto.

#### **4.3 Vía de administración y procedimiento de inmunización**

Vía de administración: músculo deltoides lateral del brazo, inyección intramuscular.

Procedimiento de inmunización. Los sujetos completarán 2 dosis de la vacuna en el día 0,21-28.

#### **4.4 Conservación y transporte de las vacunas**

Las vacunas deben ser almacenadas y transportadas en 2 ~ 8 °C lejos de la luz

para evitar la congelación. La temperatura durante el transporte y el almacenamiento de las vacunas será controlada y registrada periódicamente. Si las condiciones de temperatura de almacenamiento y transporte exceden el rango especificado, los investigadores in situ deberán contactar inmediatamente al personal de las instituciones clínicas responsables y a los patrocinadores para decidir si la vacuna puede ser utilizada.

## **5 Estudios Preclínicos**

### **5.1 El estudio preclínico de WIBP**

#### **5.1.1 Estudio de estabilidad**

En marzo de 2020, el Instituto de Productos Biológicos de Wuhan comenzó la investigación de estabilidad a largo plazo de tres especificaciones de nuevas vacunas inactivadas por coronavirus (células Vero) en  $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$  y aceleró la investigación de estabilidad en  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Se planea investigar en  $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$  durante 36 meses,  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$  durante 60 días y  $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$  durante 28 días.

Hasta ahora, la investigación en  $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$  se llevará a cabo en junio de 2020 durante 3 meses. Ha sido inspeccionado durante 42 días en  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$  y 21 días en  $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Los parámetros clave de calidad (aparición, pH y contenido de antígeno) de la inspección cumplen los requisitos de las "Regulaciones de Inspección de Calidad para la Vacuna Inactivada contra el Nuevo Coronavirus (Vero Cell) (Borrador)".

#### **5.1.2 Estudio de Seguridad**

#### 5.1.2.1 Prueba de alergia animal

Se seleccionaron 36 conejillos de indias Hartley macho con FPS y se dividieron aleatoriamente en 4 grupos con 9 animales en cada grupo, incluyendo el grupo de prueba de dosis alta, el de prueba de dosis baja, el de control negativo y el de control positivo. En D1, D3 y D5 se sensibilizaron mediante inyección intramuscular, mientras que D19 y/o D26 se sensibilizaron mediante inyección intravenosa. Los animales de los grupos 1 ~ 4 fueron sensibilizados por inyección intramuscular de la sustancia de prueba o de la sustancia de control en sus miembros posteriores, una vez cada dos días para un total de 3 inyecciones (D1, D3, D5). 14 días después de la última sensibilización (D19), se estimuló a los 3 primeros animales de cada grupo mediante una inyección intravenosa de pies, y se les observa durante al menos 30 minutos después de la inyección. Si los animales de cada grupo de dosis de la sustancia de ensayo presentan síntomas de reacción alérgica, los animales restantes de cada grupo serán estimulados el mismo día. Los animales restantes del grupo de control negativo, el grupo de control positivo y el grupo sin reacción alérgica se someten a una estimulación secundaria 21 días después de la última sensibilización (D26). Durante la prueba, se necesitan pruebas suplementarias para las muestras con la primera reacción alérgica.

Los resultados son los siguientes:

En esta condición experimental, la nueva vacuna inactivada contra el coronavirus (células Vero) se sensibilizó mediante una inyección intramuscular de 0,1 dosis

y 1 dosis respectivamente, y luego se estimuló mediante una inyección intravenosa de 0,2 dosis y 2 dosis respectivamente. No se encontró ninguna reacción alérgica activa en los conejillos de indias. La reacción alérgica activa sistémica en los conejillos de indias fue negativa.

#### **5.1.2.2 Prueba de toxicidad aguda en animales**

En el experimento se utilizaron 20 ratas SD (10 ratas/sexo) y se dividieron aleatoriamente en 2 grupos según el sexo, a saber, el grupo de control negativo y el grupo de prueba, con 5 ratas/sexo en cada grupo. A los animales del grupo control negativo se les administraron 2 mL de inyección de cloruro de sodio por vía intramuscular, y a los animales del grupo de prueba se les administraron 2 mL/4 dosis de la nueva vacuna inactivada contra el coronavirus (células Vero). Durante el período de prueba, los síntomas de reacción tóxica aguda de todos los animales se observaron continuamente durante al menos 4 horas después de la administración, y luego se observaron una vez al día por la mañana y una vez al día por la tarde durante 14 días. Al final del período de observación (D15), se practicó la eutanasia a los animales y se los observó mediante anatomía macroscópica.

Durante la prueba, no se encontró ninguna muerte o casi muerte en cada grupo de animales, y no se encontró ninguna reacción anormal evidente en la observación clínica. En comparación con los animales del grupo de control del mismo sexo que dieron negativo en el mismo período, no hubo diferencias estadísticas en el peso corporal del grupo de prueba ( $P > 0,05$ ). No se encontró

ningún efecto de la administración de la droga en la ingesta de alimentos de los animales. La anatomía patológica gruesa y la observación visual sin ayuda mostraron que no había cambios anormales en los principales órganos y tejidos de los animales de cada grupo. En las condiciones experimentales, la nueva vacuna inactivada contra el coronavirus (célula Vero) se inyectó por vía intramuscular a una dosis de 4 dosis por rata. No se encontró ninguna reacción anormal evidente en las ratas SD, y la dosis máxima tolerada (MTD) de los animales fue mayor o igual a 4 dosis por rata.

### **5.1.2.3 Prueba de toxicidad a largo plazo**

#### **5.1.2.3.1 Toxicidad a largo plazo en ratas**

Métodos: 150 ratas SD, mitad macho y mitad hembra, fueron divididas al azar en 7 grupos según su peso corporal. Se utilizaron 120 ratas del grupo de prueba principal de 1 ~ 4 grupos para el estudio toxicológico (15 ratas/sexo/grupo), y 30 ratas del grupo satélite de 5 ~ 7 grupos para la determinación de anticuerpos séricos (5 ratas/sexo/grupo).

Durante la prueba, los animales del grupo de control negativo recibieron una inyección de cloruro de sodio. Al grupo de control adyuvante se le administró la sustancia de referencia adyuvante con una dosis de 1,5 mL/rata, mientras que a los grupos de dosis baja y alta se les administró la nueva vacuna coronavirus inactivada con una dosis de 1 dosis/rata y 3 dosis/rata con una dosis de 0,5 mL/rata y 1,5 mL/rata respectivamente. La vía de administración de los animales de cada grupo fue la inyección intramuscular, una vez a la semana durante 2

semanas seguidas, con un total de 3 veces. Durante el experimento se realizó la observación clínica, incluyendo peso corporal, ingesta de alimentos, temperatura corporal, examen oftalmológico, patología clínica (recuento de células sanguíneas, función de coagulación, bioquímica de la sangre y análisis de orina), Subconjuntos de linfocitos T (CD3 +, CD3+CD4 +, CD3+CD8 + y CD3+CD4 +/CD3+CD8 +), citoquinas séricas (IL-2, IL-6, IL-10, TNF e IFN-), anticuerpos IgG específicos contra coronavirus y actividad de neutralización.

Los primeros 10 animales de cada sexo en cada grupo fueron eutanasiados 3 días después de la última droga (D18), y los animales restantes fueron eutanasiados después del período de recuperación de 2 semanas (D29). Todos los animales se sometieron a un examen patológico de diversos tejidos y órganos.

Los resultados mostraron que, en esta condición de prueba, la nueva vacuna inactivada contra el coronavirus (células Vero) se administró a ratas SD mediante una inyección intramuscular repetida a dosis de 1 y 3 dosis respectivamente. El nivel de anticuerpos aumentó significativamente antes del final del período de recuperación (D28) y mostró un efecto evidente de la dosis y un efecto de refuerzo. Al final del período de recuperación durante 2 semanas, el título de anticuerpos no disminuyó. No se encontraron otros cambios patológicos excepto la reacción de irritación local de la inyección en cada grupo de animales.

#### **5.1.2.3.2 La toxicidad a largo plazo del cuerpo del mono**

Se seleccionaron monos cynomolgus de grado común (*Macaca fascicularis*), mitad macho y mitad hembra, y se les inyectó 4 veces de forma continua durante

4 semanas. La inyección intramuscular se dio a D1, D8, D15 y D29. El contenido de observación general se recogió por lo menos dos veces al día durante la prueba. Se saca los animales de la jaula de alimentación una vez a la semana para una observación clínica detallada. Un día antes de cada administración y un día después de cada administración se observó el lugar de la administración local. Durante el resto del tiempo la observación fue una vez a la semana. Al mismo tiempo, se controlaba el peso corporal, la temperatura corporal, el electrocardiograma y la presión sanguínea, y se realizaba un examen oftalmológico, un examen clínico-patológico, el índice inmunológico, la detección de anticuerpos, el examen ordinario y el examen histopatológico.

Durante el experimento, no se encontró ninguna muerte o casi muerte en todos los grupos de animales. Un animal macho del grupo de control negativo fue sometido a eutanasia 10 días después de haber consumido 3 veces drogas (D25). No se encontraron reacciones anormales relacionadas con la administración de la droga en la observación clínica de todos los grupos de animales. No se encontraron reacciones anormales de eritema, congestión, hinchazón, úlcera e induración por observación a simple vista en el área de administración local. No se encontró ninguna anomalía en el examen oftálmico ni en el examen de orina de los animales de cada grupo.

En esta condición de prueba, se administró la nueva vacuna inactivada contra el coronavirus (célula Vero) a los monos cynomolgus mediante una inyección intramuscular repetida a dosis de 1 dosis/mono y 4 dosis/mono respectivamente.

Se administró a los animales una vez por semana o cada dos semanas durante 4 semanas consecutivas, con un total de 4 veces. Durante el período de administración y al final del período de recuperación de 2 semanas, se pudieron detectar en los animales anticuerpos IgG específicos y anticuerpos neutralizantes, y no se encontró ninguna reacción inmunotóxica. En el lugar de la inyección se pudieron observar reacciones irritantes que pueden estar relacionadas con el adyuvante de aluminio.

### **5.1.3 Estudio de inmunogenicidad**

La inmunogenicidad de la vacuna en ratones, ratas, conejillos de indias, conejos y monos rhesus ha sido básicamente completada.

#### **5.1.3.1 Inmunogenicidad en ratones**

Se inmunizó a ratones, conejillos de indias, monos y ratas con diferentes dosis de 40 WU/dosis, 200 WU/dosis y 1000 WU/dosis, respectivamente, de acuerdo con el programa de inmunización de 0, 7, 14 días o el programa de inmunización de 0, 14 días. La tasa de conversión positiva de anticuerpos alcanzó el 100% 7 días después de la inmunización. Los resultados mostraron que las vacunas podían producir anticuerpos específicos con diferentes procedimientos de inmunización, lo que indicaba que los antígenos purificados por el proceso actual habían producido una buena inmunogenicidad. Bajo diferentes procedimientos de inmunización, el nivel de respuesta inmune de las vacunas es diferente. El intervalo de inmunización de 14 días (S14) es mejor que el intervalo de inmunización de 7 días (S7). Con un intervalo de inmunización más largo, la

vacuna puede estimular una mayor proporción de ratones para que produzcan anticuerpos neutralizantes y estimulen la producción de niveles más altos de anticuerpos aglutinantes y neutralizantes.

#### 5.1.4 Efecto protector de los animales

El Instituto de Productos Biológicos de Wuhan encargó al Instituto del Virus de Wuhan que llevara a cabo el experimento con monos rhesus, un animal de experimentación de primates no humanos. Los monos rhesus tenían de 6 a 8 años de edad, mitad macho y mitad hembra, con 3 en cada grupo del grupo de prueba y 2 en el grupo de control. Los experimentos con animales se dividieron en 4 grupos, a saber, el grupo de prueba de baja dosis, el grupo de prueba de alta dosis, el grupo de control negativo y el grupo de control con adyuvante de aluminio. De acuerdo con el programa de inmunización de 0, 14 días. Los animales de experimentación fueron transferidos al laboratorio BSL-4 al 21º día después de la inmunización con la vacuna inactivada para continuar la alimentación y la observación. El día 24 después de la inoculación, todos los animales del grupo control, del grupo de dosis alta y del grupo de dosis baja fueron infectados con el nuevo coronavirus por intubación traqueal. El volumen de inoculación fue de 1 ml y el contenido del virus fue de  $1 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>.

La vacuna inactivada contra el nuevo coronavirus puede inducir a los animales de experimentación a producir un anticuerpo específico y un anticuerpo neutralizante con un cierto nivel de relación dosis-efecto. Se inoculó una dosis alta ( $1 \times 10^6$  DICT<sub>50</sub>) del nuevo coronavirus mediante intubación traqueal, y se

pudo observar la proliferación del virus en los pulmones de los animales de experimentación de control. Sin embargo, en el grupo de inoculación de la vacuna inactivada, cuando el nivel de anticuerpos neutralizantes del suero del animal de experimentación es alto, el anticuerpo puede inhibir completamente la replicación del virus en el cuerpo del animal. Cuando el nivel de anticuerpos neutralizantes en suero del animal de experimentación es bajo, el anticuerpo no puede inhibir completamente la replicación del virus, lo que indica que la vacuna de virus inactivado tiene un efecto protector para prevenir y reducir la replicación del virus en el cuerpo del animal.

La infección por virus en dosis altas puede conducir a una neumonía viral de moderada a grave y a una lesión alveolar aguda en los animales de experimentación del grupo de control. Con la misma dosis de infección, la lesión pulmonar causada por el virus en los animales de experimentación de los dos grupos de dosis es relativamente débil, el grado de la lesión es leve o de leve a moderado, y la lesión pulmonar se recuperará en una etapa posterior.

En este experimento, no se encontró ningún fenómeno de ADE.

#### **5.1.5 Resumen de los estudios preclínicos**

A través de la investigación preclínica, se ha establecido el proceso de preparación y el estándar de calidad de una nueva vacuna de coronavirus inactivado (célula Vero). Los resultados de la evaluación de la seguridad de los animales mostraron que la vacuna es segura, y la calidad del producto es estable. La vacuna inactivada del nuevo coronavirus puede inyectarse en ratones.

conejiillos de indias, ratas y monos para producir anticuerpos neutralizantes contra el nuevo coronavirus. La nueva vacuna inactivada contra el coronavirus (célula Vero) preparada por el proceso establecido cumple plenamente los requisitos del "Reglamento para la Elaboración y Verificación de la Nueva Vacuna Inactivada contra el Coronavirus (célula Vero) (Borrador)", con una calidad, seguridad y eficacia controlables.

#### **5.1.6 Resumen provisional de Seguridad y de Inmunogenicidad**

El 16 de junio de 2020 se llevó a cabo el descubrimiento a medio plazo en los grupos de dosis bajas y medias entre los 18-59 años de edad (0,28 días) en la fase I del ensayo clínico, y en el grupo de dosis medias entre los 18-59 años de edad (0,14 días y 0,21 días) en la fase II del ensayo clínico. Entre esos datos, las tasas de crecimiento del anticuerpo en los grupos de 18 a 59 años se cuadruplicaron en 14 días después de la segunda dosis de la vacuna en los grupos de dosis baja y media. En la fase II del ensayo clínico, las tasas de crecimiento cuádruple del anticuerpo en los grupos de edad de 18 a 59 años fueron del 97,6% en 14 días en los grupos de dosis media (programa de 0 a 14 días y de 0 a 21 días). Las tasas de crecimiento cuádruple del anticuerpo fueron 0 en todos los grupos de control con placebo.

Los datos provisionales de los ensayos clínicos de la vacuna en fase I/II muestran que la reacción adversa con la mayor tasa de incidencia en el plazo de 0 a 28 días después de la vacunación en el grupo de dosis media es el dolor en el lugar de la vacunación, con una tasa de incidencia del 7,81%. La segunda es

la fiebre, con una tasa de incidencia del 3,65%. Los demás casos con incidencia  $\geq 1\%$  incluyen principalmente náuseas, etc. No se produjeron reacciones adversas graves. La seguridad y la inmunogenicidad dan como resultado grupos de dosis bajas y dosis medias entre las personas de 18 a 59 años (0,28 días en 14 días después de la segunda dosis de vacunación) en la fase I del ensayo clínico, y grupos de 18 a 59 años (0 a 14 días) y (0 a 21 días) en 14 días después de la segunda dosis de vacunación en la fase II del ensayo clínico, lo que demuestra que la vacunación de dos dosis de la vacuna inactivada contra el SAR-CoV-2 tiene una buena seguridad y tolerancia con altos niveles de seroconversión y de anticuerpos neutralizantes.

## **5.2 El estudio preclínico de BIBP**

### **5.2.1 Estudio de estabilidad**

En marzo de 2020, el Instituto de Productos Biológicos de Beijing comenzó la investigación de estabilidad a largo plazo de tres especificaciones de nuevas vacunas inactivadas contra el coronavirus (células Vero) en  $2 \sim 8 \text{ }^{\circ}\text{C}$  y aceleró la investigación de estabilidad en  $25 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $37 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se planea investigar en  $2 \sim 8 \text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 36 meses,  $25 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 60 días y  $37 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 28 días. Hasta ahora, la investigación en  $2 \sim 8 \text{ }^{\circ}\text{C}$  se llevará a cabo en junio de 2020 durante 3 meses. Ha sido inspeccionado durante 42 días en  $25 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$  y 21 días en  $37 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . Los parámetros clave de calidad (apariencia, pH y contenido de antígeno) de la inspección cumplen los requisitos de las "Regulaciones de Inspección de Calidad para la Vacuna Inactivada contra el Nuevo Coronavirus

(célula Vero) (Borrador)''.

## 5.2.2 Estudio de seguridad

### 5.2.2.1 Prueba de alergia animal

36 conejillos de indias macho SPF Hartle se dividieron al azar en 4 grupos (9 conejillos de indias/grupo), que eran el grupo de investigación de la vacuna en dosis altas, el grupo de control negativo de la vacuna en dosis bajas y el grupo de control positivo.

La vacuna SARS-CoV-2 (célula Vero), Inactivada fue sensibilizada por inyección intramuscular con 0,1 dosis/conejillo de indias y 1 dosis/conejillo de indias (equivalentes a 15 y 150 veces la dosis clínicamente prevista, respectivamente), desafiada con 0,2 dosis/ conejillo de indias y 2 dosis/ conejillo de indias por vía intravenosa. 14 días después de la última sensibilización, se inyectó por vía intravenosa en las patas a los 3 primeros animales de cada grupo y se los observó durante al menos 30 minutos después de la inyección. Si todos los grupos de dosis de la vacuna en investigación tienen animales con síntomas de reacción alérgica, el resto de los animales de cada grupo serán estimulados el mismo día. Si todos los grupos de dosis de la vacuna bajo investigación no tienen animales con síntomas de reacción alérgica, el resto de los animales de cada grupo recibirán una segunda estimulación 21 días después de la última sensibilización (D26). Si algunos grupos de la vacuna bajo investigación tienen animales con síntomas de reacción alérgica, el resto de los animales del grupo de reacción alérgica serán estimulados el mismo día, el resto de los animales del

grupo de control negativo, el grupo de control positivo y el grupo sin reacción alérgica tomarán una segunda estimulación 21 días después de la última sensibilización (D26). Durante la prueba, para la vacuna en investigación con una reacción alérgica ocurrida por primera vez, se seleccionarán 2 conejillos de indias del grupo de control negativo o conejillos de indias adicionales, y se inyectará por vía intravenosa la dosis de sensibilización del grupo de dosis correspondiente para observar si hay síntomas de reacciones alérgicas.

No se observó ninguna reacción anormal en la observación clínica y el peso corporal durante la sensibilización de todos los animales. Todos los animales de los grupos de dosis bajas y altas no mostraron síntomas de alergia en el D19 y el D26, y las reacciones alérgicas fueron negativas. En las condiciones experimentales, se administraron por vía intramuscular a los animales 0,1 dosis/ conejillo de indias y 1 dosis/ conejillo de indias de la vacuna cada dos días durante tres veces consecutivas, y se administraron por vía intravenosa 0,2 dosis/ conejillo de indias y 2 dosis/ conejillo de indias de la vacuna 14 y 21 días después de la última sensibilización, no se observó ninguna reacción alérgica activa sistémica en los conejillos de indias.

#### **5.2.2.2 Prueba de toxicidad aguda en animales**

20 ratas (10 machos y 10 hembras) fueron divididas en 2 grupos (5 machos y 5 hembras/grupo) según el peso corporal. Se inyectaron por vía intramuscular dos grupos de animales con referencia negativa (cloruro de sodio) (grupo 1) y 3 dosis/animal (24 µg/animal) de la vacuna SARS-CoV-2 (célula Vero), inactivada

(grupo 2), respectivamente. El volumen de la inyección fue de 1,5 mL/animal. Los animales eutanasiados con D15 fueron disecados sistemáticamente y observados completamente.

Durante la prueba, no hubo ninguna anomalía en el grupo de la vacuna en investigación y en el grupo de control. La dosis máxima tolerada (DMT) es mayor o igual a 24 µg/animal, que es unas 900 veces la dosis clínicamente planificada. Los resultados muestran que este producto tiene una buena seguridad.

### **5.2.2.3 Prueba de toxicidad a largo plazo**

#### **5.2.2.3.1 Estudio de toxicidad de ratas SD con inyección intramuscular repetida durante una semana y un período de recuperación de dos semanas**

Se asignaron al azar 200 ratas Sprague-Dawley (SD) con peso y calificación de cuarentena similares, divididas en 10 grupos, que se utilizaron para el grupo de prueba principal (grupo de control negativo, grupo de dosis baja, grupo de dosis media, segundo grupo de dosis alta y grupo de dosis alta) y el grupo satélite (grupo de control negativo, grupo de dosis baja, grupo de dosis media, segundo grupo de dosis alta y grupo de dosis alta), 15 animales/sexo/grupo en el grupo de prueba principal, 5 animales/sexo en el grupo satélite.

Se administraron por vía intramuscular los días D1 y D8 respectivamente. Después de la administración, se observaron indicadores clínicos, de administración local, de peso corporal, temperatura corporal, ingestión de alimentos, oftalmología, clínico-patología e inmunológicos. Tres días después de

la última dosis (D11), se practicó la eutanasia a los 10 animales principales de cada sexo en cada grupo del grupo principal de prueba; los animales restantes fueron eutanasiados al final del período de recuperación de dos semanas (D22) para un examen general e histopatológico. Se recopilaron y se analizaron los datos con los métodos estadísticos apropiados.

Los resultados mostraron que, en las condiciones de esta prueba, la vacuna contra el SARS-CoV-2 (célula Vero), inactivada con 2, 4, 8 ó 16 µg/animal se administró una vez por semana y se aplicaron repetidas inyecciones intramusculares a las ratas SD durante 1 semana. La proteína de reacción de fase aguda transitoria se eleva en cada grupo de prueba, y las inyecciones locales pueden mostrar reacciones irritantes relacionadas con los adyuvantes de aluminio sin reacción de toxicidad sistémica obvia. Se pueden detectar en los animales ciertos niveles de anticuerpos IgG contra la proteína S y anticuerpos neutralizantes; No se observó ninguna reacción inmunotóxica; El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) fue 16 µg/animal.

#### **5.2.2.3.2 Estudio de la toxicidad del mono cynomolgus con inyección intramuscular repetida durante 3 semanas y un período de recuperación de 2 semanas**

40 monos cynomolgus (100 machos y 100 hembras) se dividieron al azar en 4 grupos que eran el grupo de control negativo, la dosis baja (2 µg/animal), la dosis media (4 µg/animal), y la dosis alta (8 µg/animal) del grupo de prueba, 10 animales (mitad macho y mitad hembra) de cada grupo se inyectaron una vez

cada dos semanas y se repitieron las inyecciones durante 3 semanas con un total de 4 inyecciones, que fueron inyectadas por vía intramuscular en D1, D8, D15 y D22 respectivamente. Durante la prueba, el contenido de observación general se hizo por lo menos dos veces al día; se sacó a los animales de la jaula de alimentación una vez a la semana para una observación clínica detallada; se observó la zona de administración una vez al día anterior y al día siguiente de cada inyección, el resto se observó una vez a la semana. Al mismo tiempo, se controló el peso corporal, la temperatura corporal, el electrocardiograma, la presión sanguínea, el examen oftalmológico, el examen clínico patológico, los indicadores inmunológicos, la detección de anticuerpos, el examen bruto y el examen histopatológico. Los 3 primeros animales/sexo/grupo fueron disecados 3 días después de la última dosis (D25), y los 2 últimos animales/sexo/grupo fueron disecados al final del período de recuperación (D36). A todos los animales se les realizó un examen anatómico e histopatológico.

No hubo muerte ni se encontraron muertes en ninguno de los animales durante la prueba.

Durante la prueba, no hubo anomalías obvias relacionadas con la vacuna en investigación de 2 µg/animal, 4 µg/animal y 8 µg/grupos de animales en observación clínica, peso corporal, temperatura corporal, electrocardiograma, presión sanguínea, saturación de oxígeno en la sangre, examen oftálmico, patología clínica (recuento de células sanguíneas, función de coagulación, bioquímica de la sangre y análisis de orina), distribución de los subconjuntos de

linfocitos (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD20+,CD3+CD4+/CD3+CD8+), citoquinas (TNF- $\alpha$ ,IFN- $\gamma$ ,IL-2,IL-4,IL-5 y IL-6), proteína C-reactiva, complemento y peso de los órganos. Tres días después de la última dosis (D25) y en el final del período de recuperación (D36), la observación anatómica bruta de los animales eutanasiados en cada grupo de dosis no mostró ninguna anomalía relacionada con la vacuna en investigación. Tres días después de la última droga (D25), se observó un granuloma en la eutanasia local de los grupos de 2, 4 y 8  $\mu\text{g}$ /dosis. Los cambios mencionados se recuperaron en cierta medida dos semanas después de que se suspendió la droga (D36). Los resultados de las pruebas de anticuerpos muestran que la inyección intramuscular repetida de la vacuna SARS-CoV-2 (célula Vero), Inactivada a los monos cynomolgus puede inducir anticuerpos IgG específicos contra la proteína S y anticuerpos neutralizantes en los animales.

En resumen, la vacuna SARS-CoV-2 (célula Vero), Inactivada se administró a los monos cynomolgus mediante una inyección intramuscular repetida una vez por semana durante 3 semanas (un total de 4 dosis) a 2, 4 y 8  $\mu\text{g}$ /animal. Se observaron reacciones irritantes locales relacionadas con la inyección (inflamación granulomatosa de leve a grave, puede observarse cierto grado de recuperación después de 2 semanas de la última administración). No se observó ninguna reacción tóxica sistémica evidente. Se detectó un cierto nivel de anticuerpos IgG contra la proteína S y anticuerpos de neutralización, y no se observó ninguna reacción inmunotóxica. Por lo tanto, el nivel de efectos secundarios observados (NOAEL) fue de 8  $\mu\text{g}$  /animal.

### 5.2.3 Estudio de inmunogenicidad

Las vacunas de anticuerpos neutralizantes GMT anti-SARS-CoV-2 de dosis baja (2µg/mL), dosis media (4µg/mL) y dosis alta (8µg/mL) que contienen adyuvante de aluminio en los días 7, 14 y 21 después de una sola inmunización de ratones fueron significativamente más altas que el grupo de adyuvantes sin aluminio, lo que indica que el adyuvante de hidróxido de aluminio tiene un buen efecto de mejora inmunológica.

La inmunización única de ratones con 3 dosis de dosis alta (8 µg/dosis), dosis media (4 µg/dosis), dosis baja (2 µg/dosis) son respectivamente compatibles con los adyuvantes de aluminio 0,3mg/ml, 0,6mg/ml y 1,2mg/ml. No hubo diferencias significativas en los niveles de anticuerpos neutralizantes en diferentes momentos dentro del grupo (misma dosis de inmunización). Una dosis baja con un adyuvante de hidróxido de aluminio puede producir un buen efecto de mejora inmunológica, y una dosis excesivamente alta no puede mejorar aún más el efecto inmunológico. Finalmente, se determinó que el rango de concentración del adyuvante de hidróxido de aluminio era de 0,3mg/ml a 0,6mg/ml, y se seleccionaron 0,45mg/ml de hidróxido de aluminio para la preparación de la vacuna terminada.

Los anticuerpos de niveles altos pueden obtenerse en ratones inmunizados con diferentes dosis y diferentes procedimientos de inmunización. Después de la inmunización única de ratones con 3 dosis de dosis alta (8µg/dosis), dosis media (4 µg/dosis), dosis baja (2 µg/dosis) con adyuvante de aluminio 0,45mg/ml, el

anticuerpo neutralizante GMT a los 7, 14, 21 y 28 días después de la inmunización con dosis baja fue de 84, 256, 588 y 588, respectivamente, la dosis media fue de 97, 363, 676 y 724, respectivamente, y la dosis alta fue de 104, 549, 724 y 955, respectivamente. Según el programa de inmunización de 2 dosis en los días 0-7, 0-14 y 0-21, el anticuerpo neutralizante GMT de la dosis baja (2 µg/dosis) 7 días después de la última inmunización fueron de 256, 588 y 832, respectivamente, la dosis media (4 µg/dosis) fue 362, 676, 1663, respectivamente, las dosis altas (8 µg/dosis) fueron 549, 724 y 1905, respectivamente, los resultados mostraron que el anticuerpo neutralizante GMT 7 días después del programa de inmunización de 2 dosis de 0 a 21 días fue el más alto. Después de inmunizar a los ratones con tres dosis con 0-7-14 días, el anticuerpo neutralizante GMT fue 1097 y 4694 en el grupo de dosis baja 7 días (D21) y 14 días (D28) después de la última inmunización, y el grupo de dosis media fue 2053 y 8163, el grupo de dosis alta fue 3327 y 10759 respectivamente. El efecto de inmunizar a los ratones con dos dosis es mejor que el de una dosis, y el efecto con tres dosis es mejor que el de dos dosis.

Los anticuerpos de nivel alto pueden obtenerse inmunizando a las ratas con diferentes dosis y diferentes procedimientos de inmunización. Después de la inmunización única de ratas con 3 dosis de dosis baja, media y alta, el anticuerpo neutralizante GMT a los 7, 14, 21 y 28 días después de la inmunización con dosis baja fue de 10, 32, 79 y 84, respectivamente, la dosis media fue de 14, 39, 97 y 158, respectivamente, y la dosis alta fue de 18, 69, 274 y 338, respectivamente. Después de inmunizar a las ratas con tres dosis con 0-7-14 días, el anticuerpo

neutralizante GMT fue 119 y 512 en el grupo de dosis baja 7 días (D21) y 14 días (D28) después de la inmunización, y el grupo de dosis media fue 274 y 831, el grupo de dosis alta fue 588 y 1910 respectivamente. El GMT 28 días después de la inmunización de tres dosis es mejor que el de una dosis.

La vacuna tiene una buena inmunogenicidad en los conejillos de indias. Tras la inmunización única de los conejillos de indias con 1 dosis de dosis baja, media y alta, el anticuerpo neutralizante GMT a los 7, 14 y 21 días tras la inmunización con dosis baja fue de 6, 30 y 64, respectivamente, la dosis media fue de 20, 42 y 73, respectivamente, y la dosis alta fue de 21, 45 y 104, respectivamente. Después de inmunizar a los conejillos de indias con tres dosis con 0-7-14 días, el anticuerpo neutralizante GMT 7 días (D21) después de la inmunización en los grupos de dosis baja, media y alta fueron 119, 294 y 362, respectivamente. El anticuerpo neutralizante 7 días después de la inmunización con dos dosis es mejor que el de una dosis, y el efecto con tres dosis es mejor que el de una dosis.

La vacuna tiene una buena inmunogenicidad en los conejos. Después de la inmunización única de conejos con 1 dosis de dosis baja, media y alta, el anticuerpo neutralizante GMT a los 7 días, 14 días y 21 días después de la inmunización de dosis baja fueron 8, 24 y 37, respectivamente, la dosis media fue 12, 42 y 56, respectivamente, y la dosis alta fue 37, 84 y 111, respectivamente. Después de inmunizar a los conejos con tres dosis con 0-7-14 días, el anticuerpo neutralizante GMT 7 días (D21) después de la inmunización en los grupos de dosis baja, media y alta fueron 84, 338 y 388, respectivamente. El anticuerpo

neutralizante 7 días después de la inmunización con dos dosis es mejor que el de una dosis, y el efecto con tres dosis es mejor que el de una dosis.

Los resultados anteriores indican que la vacuna contra el SARS-CoV-2 (célula Vero), Inactivada tiene una buena inmunogenicidad en diferentes animales.

#### **5.2.4 Efecto protector de los animales**

BIBP encargó al Instituto de Animales de Laboratorio Médico de la Academia China de Ciencias Médicas que llevara a cabo la evaluación del efecto de protección inmunológica de la vacuna SARS-CoV-2 (célula Vero), Inactivada en los monos rhesus. Los experimentos con animales se dividen en 5 grupos con la vacuna de baja dosis del grupo 1(L1), la vacuna de baja dosis del grupo 2(L2), la vacuna de alta dosis del grupo 1(H1), la vacuna de alta dosis del grupo 2(H2) y el grupo de control negativo, 4 animales por cada grupo. A los grupos L1 y H1 se les inocularon tres dosis con un calendario de inmunización de 0-7-14 días, y el desafío se realizó 2 días (+1 día) después de la tercera dosis. A los grupos L2 y H2 se les inocularon dos dosis con un esquema de inmunización de 0-14 días, y el desafío se realizó 10 días después de la tercera dosis. El método de desafío y provocación consiste en inocular el virus por intubación endotraqueal, y la dosis de desafío es  $1 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>/animal. Todos los monos fueron sacrificados 7 días después del desafío.

Se recogió sangre periférica antes de la inmunización, el 7º, 14º y 21º día (grupo H2 y grupo L2) después de la inmunización, antes del desafío y antes de la eutanasia para el análisis de sangre de rutina, la prueba bioquímica de rutina y

la prueba de nivel de anticuerpos. Los hisopos faríngeos y anales se recogieron 3, 5 y 7 días después del desafío. Después de recoger todos los animales de prueba de eutanasia, se recogieron sangre periférica, hisopos faríngeos, hisopos anales y tejidos pulmonares. El tejido pulmonar se examinó por sección patológica (HE); el hisopo faríngeo, el hisopo anal y el tejido pulmonar se analizaron para determinar la carga viral.

El resultado de la prueba demostró que la temperatura corporal del grupo modelo no aumentaba significativamente después de la prueba, y tanto los hisopos faríngeos como los anales y los tejidos pulmonares detectaron altos niveles de carga viral, que se manifestaban como neumonía intersticial de moderada a grave. Según el calendario de vacunación con 0-7-14 días, no hubo temperatura corporal anormal en el grupo de dosis bajas (2 µg/dosis) en comparación con el grupo modelo, la carga viral media del hisopo faríngeo y del hisopo anal disminuyó en 2,15 lg y 1,90lg respectivamente 7 días después del desafío. 2 de los hisopos (n=4) dieron negativo en la detección del virus del tejido pulmonar, lo que redujo significativamente los cambios patológicos de los tejidos pulmonares de los animales examinados. Según el calendario de inmunización con 0-7-14 días, no hubo temperatura corporal anormal en el grupo de dosis altas (8 µg/dosis) en comparación con el grupo modelo, la carga viral media del hisopo faríngeo y del hisopo anal disminuyó en 2,78 lg y 0,96lg respectivamente 7 días después del desafío. Tres de los hisopos (n=4) dieron negativo en la detección del virus del tejido pulmonar, lo que redujo significativamente los cambios patológicos de los tejidos pulmonares de los animales examinados. Se sugiere

que la inmunización de 3 dosis en grupos de dosis bajas y altas durante 3 días de desafío después de la última inmunización tiene un efecto protector evidente, no se observa el ADE.

Según el calendario de inmunización con 0-14 días, no hubo ninguna temperatura corporal anormal en el grupo de dosis bajas en comparación con el grupo modelo, la carga viral media del hisopo faríngeo y del hisopo anal disminuyó en 3,87 lg y 0,29lg respectivamente 7 días después del desafío. Cuatro de los hisopos dieron negativo en la detección del virus del tejido pulmonar, lo que redujo significativamente los cambios patológicos de los tejidos pulmonares de los animales examinados. De acuerdo con el calendario de inmunización de 0 a 14 días, no hubo temperatura corporal anormal en el grupo de dosis altas en comparación con el grupo modelo, el hisopo faríngeo dio negativo en la detección del virus del tejido pulmonar 7 días después del desafío, el promedio de la carga viral del hisopo anal disminuyó en 2,53lg 7 días después del desafío. 4 de los hisopos resultaron negativos en la detección del virus del tejido pulmonar, lo que redujo significativamente los cambios patológicos de los tejidos pulmonares de los animales examinados. Se sugiere que la inmunización de dos dosis en los grupos de dosis bajas y altas durante 10 días de la prueba de desafío después de la última inmunización tiene un efecto protector evidente, no se observa el ADE.

En resumen, los resultados de las pruebas de protección de los animales demuestran que la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) tiene

importantes efectos protectores.

### **5.2.5 Resumen de los estudios preclínicos**

A través de la investigación preclínica, se ha establecido el proceso de preparación y el estándar de calidad de una nueva vacuna de coronavirus inactivado (célula Vero). Los resultados de la evaluación de la seguridad de los animales mostraron que la vacuna es segura, y la calidad del producto es estable. La vacuna inactivada del nuevo coronavirus puede inyectarse en ratones, conejillos de indias, ratas y monos para producir anticuerpos neutralizantes contra el nuevo coronavirus. La nueva vacuna inactivada contra el coronavirus (célula Vero) preparada por el proceso establecido cumple plenamente los requisitos del "Reglamento para la fabricación y verificación de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) (Borrador)", con una calidad, seguridad y eficacia controlables.

### **5.2.6 Resumen provisional de la seguridad y la inmunogenicidad**

El 28 de junio de 2020 se llevó a cabo el desenmascaramiento a medio plazo en los grupos de dosis bajas y medias dentro del grupo de edad de 18-59 años (0,28 días) en la fase I del ensayo clínico, y en el grupo de dosis medias dentro del grupo de edad de 18-59 años (0,14 días y 0,21 días calendario) en la fase II del ensayo clínico. Entre esos datos, las tasas de crecimiento del anticuerpo en los grupos de 18 a 59 años de edad se cuadruplicaron en 14 días después de la segunda dosis de la vacuna en los grupos de dosis baja y media. En la fase II del ensayo clínico, las tasas de crecimiento cuádruple del anticuerpo en los

grupos de 18 a 59 años de edad fueron del 100% en 14 días en los grupos de dosis media (programa de 0 a 14 días y de 0 a 21 días). Las tasas de crecimiento cuádruple del anticuerpo fueron 0 en todos los grupos de control con placebo.

Los datos provisionales de los ensayos clínicos de la vacuna en la fase I/II mostraron que la reacción adversa con la mayor tasa de incidencia en el plazo de 0 a 28 días después de la vacunación con dos dosis de la vacuna es el dolor en el lugar de la vacunación, con una tasa de incidencia del 14,6%. La segunda es la fiebre, con una tasa de incidencia del 4,7%. Las otras tasas de incidencia  $\geq 1\%$  incluyen principalmente hinchazón en el lugar de la inyección 2,6%, enrojecimiento en el lugar de la inyección 1,56%, fatiga 1,56%, dolor de cabeza 1,56%, etc. No se produjeron efectos secundarios graves.

Los resultados de seguridad e inmunogenicidad en los grupos de dosis bajas y dosis medias entre las personas de 18 a 59 años de edad (0,28 días en 14 días después de la segunda dosis de vacunación) en la fase I del ensayo clínico, y en el grupo de 18 a 59 años (0 a 14 días) y (0 a 21 días) en 14 días después de la segunda dosis de vacunación en la fase II del ensayo clínico, muestran que la vacunación de dos dosis de la vacuna inactivada contra el SAR-CoV-2 tiene una buena seguridad y tolerancia con altos niveles de seroconversión y de anticuerpos neutralizantes.

## 6 OBJETIVOS

Evaluar la eficacia protectora de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) desarrollada por Wuhan/Beijing Institute of Biological Products Co.,

Ltd. sobre la prevención de las enfermedades causadas por el SARS-CoV-2 en personas sanas de 18 años o más.

### **6.1 OBJETIVO PRIMARIO**

Evaluar el efecto protector de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) después de 14 días de haber recibido el ciclo completo de vacunación en la prevención del COVID-19 en personas sanas de 18 años o más.

### **6.2 OBJETIVO SECUNDARIO**

Evaluar la seguridad de la inmunización con dos dosis de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 en personas sanas de 18 años o más;

Evaluar la inmunogenicidad de la inmunización con dos dosis de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 en personas sanas de 18 años o más;

Evaluar el efecto protector de la inmunización con dos dosis de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 contra la grave enfermedad COVID-19 y las muertes asociadas a esta enfermedad.

### **6.3 ESTUDIO EXPLORATORIO**

Debatir respecto al nivel de protección de NtAbs contra el COVID-19 probando el nivel de NtAbs anti-SARS-CoV-2 de los sujetos en 30 días después de la vacunación.

Evaluar el efecto protector 90, 180 y 360 días después de 2 dosis de

inmunización para prevenir casos severos de neumonía SARS-CoV-2 y muertes relacionadas con la COVID-19.

Ocurrencia de ADE después de la inmunización de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2.

## **7 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado por placebo.

### **7.1 PROCEDIMIENTOS Y METODOLOGÍA**

**Tamaño de la muestra:** Se inscribirán un total de 6.000 voluntarios sanos de 18 años o más, de los cuales 2.000 participantes recibirán la vacuna de investigación 1, 2.000 participantes recibirán la vacuna de investigación 2 y 2.000 participantes recibirán el Placebo. Los sujetos con síntomas compatibles serán excluidos.

#### **Proceso de reclutamiento de voluntarios**

El plan de reclutamiento incluye un afiche de difusión, en el cual habrá un celular de contacto y los datos para acceder a un portal web.

1 - Se creará un sitio web con información sobre la vacuna en general, sobre esta vacuna en particular y sobre el estudio (abierto al público).

2 - Dentro del sitio web, habrá un formulario de registro de voluntarios, con identificación y contacto, y un primer consentimiento informado simple para

contactarlos.

3 - El personal del estudio llamará al voluntario que consienta y le hará una entrevista telefónica muy rápida y si no hay exclusiones obvias, le asignará un código de participante.

4 - Con este código, dentro del sitio web, el participante accede a información detallada sobre el estudio y a un cuestionario de verificación para asegurarse de que comprende los conceptos básicos del estudio.

5 - Una vez aprobado el cuestionario, el participante accede al formulario de consentimiento informado para que lo lea en detalle antes de acudir al centro de investigación asignado.

6 - Al llegar al centro de investigación, el voluntario firmará el consentimiento informado por duplicado y se llevará uno. El otro, quedará para los registros del centro de investigación.

7 - Antes de la vacunación, el paciente tiene una entrevista presencial muy rápida para verificar los criterios de inclusión y exclusión. Si todo va bien, se le asigna un código de participante y pasa al proceso de recolección de datos, muestreo e inmunización.

**Calendario de vacunación:** Se inyectarán 2 dosis de la vacuna investigada o un placebo en el músculo deltoides de la parte superior del brazo de acuerdo con el programa de inmunización de 0 y 21-28 días.

**Observación de seguridad:** Después de cada dosis de la vacuna, los participantes permanecerán en el lugar del ensayo clínico durante 30 minutos, se evaluarán los eventos adversos locales y sistémicos. A los 0-30 días, se hará un seguimiento activo (llamadas telefónicas diarias) de las reacciones locales y sistémicas y se registrarán en el formulario de contacto telefónico de seguimiento de cada sujeto. Los efectos secundarios graves (SAE) se controlarán diariamente dentro de los 12 meses posteriores a la vacunación, y se les dará seguimiento, se registrarán y se notificarán según sea necesario.

**Observación de inmunogenicidad:** los sujetos B00001-B01200 se inscribirán en subgrupos de inmunogenicidad, para evaluar la respuesta de anticuerpos de los sujetos a la vacuna/placebo inactivado contra el SARS-CoV-2.

**Observación de la eficacia protectora:** Los casos de COVID-19 serán monitoreados desde la primera dosis de vacunación. Es necesario realizar una visita de seguimiento de manera planificada y activa, y establecer redes de vigilancia en los comités locales de vecindario (localidades) y en las instituciones médicas y sanitarias, y poder conocer a los participantes que tienen fiebre, tos seca, fatiga causada por razones desconocidas. Se recogerán hisopos nasofaríngeos, esputo, otras secreciones del tracto respiratorio inferior y sangre venosa de pacientes sospechosos de infección por el nuevo coronavirus con o sin obstrucción nasal, rinorrea, dolor faríngeo, mialgia o diarrea. Se utilizará PT-PCR para detectar el ácido nucleico del nuevo coronavirus y también se probará el anticuerpo específico del nuevo coronavirus. Se calculará la tasa de incidencia

de COVID-19 en los tres grupos de muestras de estudio y se analizará la tasa de protección epidemiológica y el intervalo de confianza de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 contra COVID-19.

**Definición de caso:**

**Casos sospechosos:** Individuos sintomáticos a) en áreas endémicas de SARS-CoV-2 o b) tiene una historia de contacto con casos confirmados o sospechosos de COVID-19 dentro de los 14 días anteriores al inicio de la enfermedad, o c) agrupación de la enfermedad (2 o más casos de fiebre/sintomas respiratorios ocurridos en lugares colectivos como familias, comunidades, empresas y escuelas en un plazo de dos semanas), fiebre de causas desconocidas y/o síntomas respiratorios, casos con características de diagnóstico por imágenes de neumonía por SARS-CoV-2, recuento de leucocitos normal o reducido y recuento de linfocitos normal o reducido en la fase inicial de aparición.

**Casos confirmados:** Casos sospechosos con una de las siguientes evidencias etiológicas o serológicas: 1) El resultado de la RT-PCR de fluorescencia en tiempo real utilizada para detectar el ácido nucleico del SARS-CoV-2 es positivo; 2) El resultado del análisis de la secuenciación genética del virus es muy homólogo al del conocido SARS-CoV-2; 3) Los anticuerpos IgM específicos del suero y los anticuerpos IgG son positivos; los anticuerpos IgG específicos del suero contra el COVID-19 pasan de negativos a positivos o los niveles de anticuerpos IgG específicos del período de recuperación son 4 veces superiores a los de la fase aguda.

Haremos un análisis provisional del cambio de incidencia, según el cual el protocolo se ajustará según sea necesario.

Favor consultar la Tabla 2 para el tamaño de la muestra y los procedimientos de los ensayos clínicos.

**Tabla 2 Tamaño de la Muestra y Programa de la Fase III de los Ensayos**

**Clínicos**

Grupo de edad	Vacuna	Calendario de Vacunación	Tamaño de la Muestra	Seguridad	Momento de la recogida de sangre
Sujetos de 18 años o más	Vacuna de Investigación-1	D0,21-28	2000	1. Recolectar AE y SAE dentro de 0-30 días después de cada dosis de inmunización.	Recolectar muestras de sangre de todos los sujetos antes de la vacunación.
	Vacuna de Investigación -2		2000		
	Placebo		2000		
Total			6000		

Nota: Periodo de ventana de vacunación +7 días. Ventana de recolección de sangre +20 días.

**7.2 CONSIDERACIÓN DEL GRUPO DE CONTROL**

En la actualidad, no existe en el mercado una vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2. Con el fin de asegurar la evaluación científica de la vacuna, teniendo en

cuenta que el producto final de esta vacuna contiene un adyuvante, se selecciona un adyuvante de hidróxido de aluminio con la misma dosis como control de placebo.

### **7.3 Vacunas en Investigación**

#### **7.3.1 Vacuna en Investigación-1**

Nombre: Vacuna inactivada SARS-CoV-2 (Vero cell)

Fabricante: Instituto de Productos Biológicos de Wuhan, Ltd.

Instituto de Virología de Wuhan, Academia de Ciencias de China

Especificación: 200 WU/dosis por cada persona, 0.5 mL por cada dosis

Condiciones de almacenamiento: 2-8 °C

Número de lote de la vacuna: 202006011

Remitirse el "Informe de Especificaciones" del Instituto Nacional de Control de Alimentos y Fármacos.

#### **7.3.2 Vacunas en Investigación-2**

Nombre: Vacuna inactivada SARS-CoV-2 (Vero cell)

Fabricante: Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. (Instituto de Productos Biológicos de Beijing Co., Ltd.)

Especificación: 0.5 ml/dosis por persona, conteniendo 4µg de proteína viral.

Condiciones de almacenamiento: 2-8 °C

Número de lote de la vacuna: 202007S026

Remitirse el "Informe de Especificaciones" del Instituto Nacional de Control de Alimentos y Fármacos.

### **7.3.3 Control placebo**

Nombre: Vacuna inactivada SARS-CoV-2 (Vero cell) Adyuvante aluminio

Fabricante: Instituto de Productos Biológicos de Wuhan, Ltd

Condiciones de almacenamiento: 2-8 °C

Especificación: 0.5 mL para uso en seres humanos, cada vez, sin antígeno SARS-CoV-2.

Número de Lote y Periodo de Validez: 202006002

Remitirse al "Informe de Especificaciones" del Instituto Nacional de Control de Alimentos y Fármacos.

## **7.4 Criterios de Valoración**

### **7.4.1 Criterio de valoración de eficacia protectora**

Criterio de Valoración Primaria: Evaluar el efecto protector de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (Vero Cell) después de 14 días de haber

recibido el tratamiento completo de inmunización para la prevención del COVID-19 en personas sanas de 18 años o más

#### **Criterio de Valoración Secundario**

Evaluar la eficacia protectora después de 14 días tras 2 dosis de inmunización para prevenir los casos graves de neumonía por SARS-CoV-2 y las muertes acompañadas de COVID-19.

#### **Criterio de Valoración Exploratorio**

Explorar el nivel de protección del anticuerpo neutralizante anti-SARS-CoV-2 contra las enfermedades causadas por la infección del SARS-CoV-2.

#### **7.4.2 Criterio de Valoración de Inmunogenicidad**

La tasa de crecimiento del anticuerpo anti-SARS-CoV-2 se cuadruplicó después de 14 días de un tratamiento completo de inmunización, GMT y GMI;

#### **7.4.3 Criterio de Valoración de Seguridad**

Observar la incidencia de reacciones/eventos adversos dentro de los 30 minutos después de cada dosis de vacunación.

Observar la incidencia de reacciones/eventos adversos dentro de los 0-30 días después de cada dosis de vacunación.

La incidencia de eventos adversos serios (SAE, por sus siglas en inglés) desde la primera dosis de vacunación hasta 12 meses después de la última dosis de

vacunación.

## **7.5 Eficacia protectora e hipótesis de estudio**

### **7.5.1 Indicadores de investigación**

$$\text{Eficacia protectora} = \left( 1 - \frac{\text{densidad de incidencia del grupo de la vacuna}}{\text{densidad de incidencia del grupo de los placebos}} \right) \times 100\%.$$

Densidad de incidencia durante el período de seguimiento = (número de casos confirmados durante el período de seguimiento efectivo/número de años de observación de todos los participantes vacunados durante el período de seguimiento efectivo) × 100%. En el cálculo del número de años de observación, la terminación del período de seguimiento se considera de la siguiente manera: para los casos de COVID-19 en los participantes, una vez que haya casos confirmados que cumplan los criterios de diagnóstico del "Protocolo de diagnóstico y tratamiento de COVID-19" (la última versión), se reunirán los datos pertinentes para completar el seguimiento; para los que no son casos, el seguimiento de la eficacia protectora se continuará hasta el día del retiro del estudio.

### **7.5.2 Hipótesis de Estudio**

La estimación puntual de la eficacia protectora de la vacuna en investigación es > 50%, límite inferior del 95% del IC >30%.

## **7.6 Evaluación de inmunogenicidad**

### **7.6.1 Indicadores de Evaluación**

La tasa de crecimiento de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 se multiplicó por cuatro, GMT y GMI.

La presencia de una tasa de crecimiento cuádruple en el anticuerpo anti-SARS-CoV-2: para el anticuerpo anti-SARS-CoV-2, una tasa de crecimiento cuádruple o más aumento en los títulos de anticuerpos después de la vacunación.

GMT: valor del medio geométrico del título.

GMI: valor del múltiplo de aumento del medio geométrico del título.

## **7.7 Parámetros de observación de seguridad y normas de clasificación**

### **7.7.1 Parámetros de observación de seguridad**

Acontecimientos adversos en el lugar de la inyección (local): dolor, induración, hinchazón, sarpullido, rubor, prurito.

Acontecimientos adversos en los lugares de no vacunación (sistémicos): fiebre, diarrea, estreñimiento, disfagia, anorexia, vómitos, náuseas, dolor muscular (en los lugares de no vacunación), artralgia, dolor de cabeza, tos, disnea, prurito en los lugares de no vacunación (sin daños en la piel), anomalías de la piel y las mucosas, reacciones alérgicas agudas, fatiga/cansancio.

Otros eventos adversos: Todos los acontecimientos adversos y los acontecimientos médicos distintos de los anteriores se produjeron durante los ensayos clínicos, tales como enfermedades agudas, lesiones accidentales, etc

(2) Eventos adversos observados dentro de 8 ~ 21/30 días

Todos los acontecimientos médicos, tales como enfermedades agudas y las lesiones accidentales, se producen durante los 8-21/30 días de ensayos clínicos.

### 7.7.2 Estándares de clasificación de eventos adversos

Basado en el Anuncio No. 102 (2019) publicado y aplicado por la Administración Nacional de Productos Médicos, "Directrices para las normas de clasificación de los acontecimientos adversos en los ensayos clínicos de las vacunas profilácticas", para determinar los acontecimientos adversos en los lugares de vacunación, los acontecimientos adversos en los lugares de no vacunación, los signos vitales y los indicadores de las pruebas de laboratorio después de la vacunación son determinados.

**Tabla 4 Clasificación de los eventos adversos en el lugar de la inyección (local)**

Síntomas/signos	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4
Dolor	No afecta o afecta ligeramente el movimiento de las extremidades	Afecta la actividad física	Afecta la vida diaria	Pérdida de la capacidad básica de autocuidado u hospitalización
Induración*, hinchazón	2.5-< 5 cm de diámetro o 6.25-< 25 cm <sup>2</sup> en un área sin afectar o	5 ~ < 10 cm de diámetro o 25 ~ < 100 cm <sup>2</sup> en el área o afectando la vida	Diámetro ≥ 10 cm o área ≥ 100 cm <sup>2</sup> o ulceración o infección secundaria	Absceso, dermatitis exfoliativa, necrosis de la

**#	afectando ligeramente la vida diaria	diaria	o flebitis o absceso aséptico o drenaje de la herida o impacto grave en la vida diaria	dermis o del tejido profundo
Sarpullido *, enrojecimiento ** #	2.5-< 5 cm de diámetro o 6.25-< 25 cm <sup>2</sup> en un área sin afectar o afectando ligeramente la vida diaria	5 ~ < 10 cm de diámetro o 25 ~ < 100 cm <sup>2</sup> en el área o afectando la vida diaria	Diámetro ≥ 10 cm o área ≥ 100 cm <sup>2</sup> o ulceración o infección secundaria o flebitis o absceso aséptico o drenaje de la herida o impacto grave en la vida diaria	Absceso, dermatitis exfoliativa, necrosis de la dermis o del tejido profundo
Prurito	La picazón en el lugar de la inoculación se alivió por sí sola o dentro de las 48 horas posteriores al tratamiento.	La picazón en el lugar de la inoculación no se alivió dentro de las 48 horas posteriores al tratamiento.	Afecta la vida diaria	NA

Nota: \* Además de medir directamente el diámetro para la evaluación de la clasificación, también se registrarán los progresos y cambios de los resultados de la medición.

\*\* Se utilizará el máximo diámetro o área medidos.

# La evaluación y clasificación de la induración y la hinchazón, el sarpullido y el enrojecimiento deben basarse en el grado funcional y los resultados de las mediciones reales, y debe seleccionarse el índice con el grado más alto

**Tabla 5 Clasificación de los eventos adversos en el sitio de no inyección**

(Sistémico)

Signos físicos	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4
Fiebre (temperatura axilar°C)	37.3 ~ < 38.0	38.0 ~ < 38.5	38.5 ~ < 39.5	≥ 39.5 por más de 3 días
Diarrea	Ligera o transitoria, 3-4 veces al día, características fecales anormales, o diarrea ligera que dura menos de una semana	Moderada o persistente, 5 ~ 7 veces al día, las características fecales anormales, o diarrea > 1 semana	> 7 veces al día, características fecales anormales, o diarrea hemorrágica, hipotensión ortostática, desequilibrio electrolítico, infusión intravenosa > 2L	Shock hipotensivo, que requiere Hospitalización
Estreñimiento *	Necesita ablandador fecal y ajuste de la dieta	Necesita laxantes	Estreñimiento obstinado requiere un dragado manual o un enema	Enfermedad de Hirschsprung tóxica u obstrucción intestinal
Disfagia	Leve incomodidad al tragar	Dieta restringida	La dieta y la conversación son muy limitadas. No comer alimentos sólidos	No ingerir alimentos líquidos, requiere nutrición intravenosa
Anorexia	Pérdida de apetito, pero no reducción de la ingesta de alimentos	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, pero sin pérdida significativa de peso	Pérdida de apetito y pérdida significativa de peso	Necesidad de medidas para intervenir (por ejemplo, Alimentación por sonda gástrica, nutrición parenteral)
Vómitos	1 ~ 2 veces/24 horas sin afectar la actividad	3 ~ 5 veces/24 horas actividad limitada	> 6 veces en 24 horas se requiere una infusión de fluido intravenoso	La hospitalización o nutrición de otro tipo es necesaria

				debido al shock hipotensivo.
Nauseas	Transitoria (< 24 horas) o intermitente y la ingesta de alimentos es básicamente normal.	La náusea persistente conduce a la reducción de la ingesta de alimentos (24-48 horas).	La persistencia de las náuseas provoca que casi no se ingieran alimentos (> 48 horas) o que sea necesaria una infusión de líquido por vía intravenosa.	Amenaza de vida (por ejemplo, shock hipotensivo)
Mialgia (sitio de no vacunación)	No afecta a las actividades diarias	Afectando ligeramente a las actividades diarias	Dolor muscular severo, que afecta seriamente a las actividades diarias.	Emergencia u hospitalización
Artralgia	Dolor leve, sin obstrucción de la función	Dolor moderado, la necesidad de analgésicos y/o el dolor perjudica la función, pero no afecta a las actividades diarias.	Dolor severo; la necesidad de analgésicos y/o el dolor afecta a las actividades diarias	Dolor incapacitante
Dolor de cabeza	No afectan a las actividades diarias y no necesitan tratamiento.	Transitorio, que afecta ligeramente a las actividades diarias, y puede requerir tratamiento o intervención	Afectando gravemente a las actividades diarias, y requiriendo tratamiento o intervención	Refractario, requiere una emergencia u hospitalización
Tos	Transitorio sin tratamiento	Tos persistente, tratamiento eficaz	Tos paroxística, incontrolable al tratamiento.	Emergencia u hospitalización
Disnea	Disnea durante el ejercicio	Disnea en actividad normal	Dificultad para respirar durante el descanso	Disnea, necesita oxigenoterapia, hospitalización o respiración asistida
Prurito en el lugar de la inyección (No hay daño en la piel)	El picor leve no afecta o afecta ligeramente a la vida diaria.	El prurito afecta a la vida diaria	El picor hace que sea imposible llevar a cabo la vida diaria.	NA

Piel y mucosas anormales	Eritema/picazón/color Cambio de color	Erupción cutánea difusa/maculopápula/resequedad/descamación	Ampollas/exudaciones/descamación/úlceras	La dermatitis exfoliativa afecta a la mucosa, o eritema polimorfo, o sospecha del síndrome de Stevens-Johnson.
Reacción alérgica aguda**	Urticaria local (ampollas) sin tratamiento	Urticaria local, que requiere tratamiento angioedema leve, sin tratamiento	Urticaria o angioedema extensos que requieren tratamiento broncoespasmo leve.	Shock anafiláctico o broncoespasmo o edema laríngeo que ponen en peligro la vida.
Fatiga	No afecta a las actividades diarias	Afectan a las actividades diarias normales	Afectan gravemente a las actividades diarias e incapaz de trabajar	Emergencia u hospitalización

Nota: \* La temperatura axilar se suele utilizar en China, que se convierte en temperatura oral y anal cuando es necesario. Normalmente, temperatura oral = temperatura axilar +0.2 °C;

Temperatura anal = temperatura axilar + (0,3 ~ 0,5 °C). Cuando se produce una fiebre alta persistente, la causa de la fiebre alta debe determinarse lo antes posible.

\* Para el estreñimiento, se debe prestar atención a los cambios antes y después de la vacunación.

En el caso de las anomalías clínicas no incluidas en la tabla de clasificación anterior, la evaluación de la clasificación de la intensidad de las reacciones adversas se llevará a cabo de acuerdo con las siguientes normas:

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4	Nivel 5
Leve: a corto plazo (< 48h) o ligera molestia, no afecta a las actividades, no necesita tratamiento	Moderada: Restricción de movimiento leve o moderada, puede requerir tratamiento médico, no se requiere ningún tratamiento o sólo un tratamiento leve.	Severa: actividad obvia Restringida, necesidad de ver a un médico y recibir tratamiento, puede necesitar ser hospitalizado.	Critica Puede amenazar la vida y restringir severamente las actividades, lo que requiere vigilancia y tratamiento	Muerte

### 7.7.3 Relación entre los eventos adversos y las vacunas de investigación

Ciertamente no está relacionado: Los acontecimientos adversos se producen debido a otros factores, y hay pruebas suficientes para demostrar que las reacciones/eventos adversos se deben a otras razones y no tienen nada que ver con la vacunación.

No es probable: La aparición de eventos adversos puede ser causada por otros factores, como el estado clínico del sujeto, otros tratamientos o fármacos acompañantes, que son incompatibles con las reacciones adversas conocidas de la vacunación.

Es posible: Los eventos adversos son consistentes con la información conocida de la vacuna en investigación, tienen una secuencia temporal razonable con la vacunación, y/o han ocurrido por la vacunación. También existe una relación causal con la vacuna en investigación, pero también puede estar relacionada con otros factores

Probable: los eventos adversos son consistentes con la información conocida de la vacuna bajo investigación y tienen una relación causal con la vacuna bajo investigación, y no pueden ser explicados por otros factores, como el estado clínico del sujeto, otros tratamientos o drogas acompañantes.

Definitivamente: Los eventos adversos son consistentes con la información conocida de la vacuna bajo investigación y tienen una relación causal con la misma, y esta relación no puede ser explicada por otros factores, como el estado clínico del sujeto, otros tratamientos o medicamentos acompañantes. Además, los eventos adversos ocurrieron repetidamente cuando los sujetos usaron la vacuna en investigación nuevamente.

## **7.8 Tamaño de la muestra**

### **7.8.1 Cálculo del tamaño de la muestra para el estudio de la eficacia protectora**

El tamaño de la muestra requerida para la fase III del estudio de eficacia protectora debe cumplir los siguientes requisitos: ① En el caso de la vacuna de ensayo 1 o la vacuna de ensayo 2, el valor de estimación puntual de cualquier eficacia protectora de la vacuna es superior al 50%; ② el límite inferior del 97,5% de IC de cualquier eficacia protectora de la vacuna de ensayo 1 o la vacuna de ensayo 2 no es inferior al 30%.

Para estimar el tamaño de la muestra se adoptó la norma SAS 9.1, y el procedimiento es el siguiente:

```
%macro eff_ss(ve=,lb=,alpha=,range=);
```

```
* VE= eficacia de la vacuna
```

```
LB=límite inferior
```

```
alfa=2 lados  $\alpha$ 
```

```
rango=número de eventos (por ejemplo, rango=21 a 30);
```

```
datos a;
```

```
ve=&ve;
```

```
theta=(1-ve)/(2-ve);
```

```
lb_ve=&lb;
```

```
lb_theta=(1-lb_ve)/(2-lb_ve);
```

```
do n=&rango;
```

```
do y=0 to n-1;
```

```
ucl=betainv((1-(&alpha)/2),y+1,n-y);
```

```
power=cdf('binomio',y,theta,n);
```

```
si ucl<lb_theta entonces producto;
```

```
fin;
```

```
fin;  
  
correr;  
  
proc ordenar data=a, por n;  
  
correr;  
  
data b;  
  
establecer a;  
  
por n;  
  
si es la última n;  
  
correr;  
  
proc imprimir data=b,  
  
titulo2 'Programa de tamaño de muestra de eficacia de la vacuna - los  
casos criticos se dividen por una determinada N';  
  
titulo3 "por el rechazo de H0:  $VE \leq \&lb$  con potencia  $asumiendo\ VE = \&ve$   
usando  $\alpha$  & alfa de 2 lados";  
  
correr;  
  
%mend eff_ss;
```

```
* 50% VE 0% limite inferior;

%eff_ss(ve=0.5,lb=0.3,alpha=0.025,rango=370 to 400);

%eff_ss(ve=0.60,lb=0.3,alpha=0.025,rango=140, hasta 400);

%eff_ss(ve=0.65,lb=0.3,alpha=0.025,rango=100, hasta 120);

proc sgplot data=b;

dispersión x=n y=potencia;

series x=n y=potencia;

refleja 0.9 / eje=y;

correr;
```

Resultado:

**Tabla 1 divide el caso critico por la N dada por el rechazo de H0: VE<=0.3  
con potencia asumiendo VE=0.60 usando el alfa 0,025 de dos lados"**

obs	ve	theta	lb_ve	lb_theta	n	y	ucl	potencia
1	0.6	0.28571	0.3	0.41776	140	44	0.40992	0.80116
2	0.6	0.28571	0.3	0.41776	141	44	0.40723	0.78543
3	0.6	0.28571	0.3	0.41776	142	44	0.40456	0.76909
4	0.6	0.28571	0.3	0.41776	143	45	0.40926	0.80591
5	0.6	0.28571	0.3	0.41776	144	45	0.40662	0.79056
6	0.6	0.28571	0.3	0.41776	145	46	0.41123	0.82488

obs	ve	theta	lb_ve	lb_theta	n	y	ucl	potencia
7	0.6	0.28571	0.3	0.41776	146	46	0.40862	0.81052
8	0.6	0.28571	0.3	0.41776	147	46	0.40603	0.79554
9	0.6	0.28571	0.3	0.41776	148	47	0.41055	0.82900
10	0.6	0.28571	0.3	0.41776	149	47	0.40799	0.81499
11	0.6	0.28571	0.3	0.41776	150	47	0.40546	0.80038
12	0.6	0.28571	0.3	0.41776	151	48	0.40989	0.83300
13	0.6	0.28571	0.3	0.41776	152	48	0.40738	0.81934
14	0.6	0.28571	0.3	0.41776	153	49	0.41173	0.84962
15	0.6	0.28571	0.3	0.41776	154	49	0.40924	0.83689
16	0.6	0.28571	0.3	0.41776	155	49	0.40678	0.82356
17	0.6	0.28571	0.3	0.41776	156	50	0.41105	0.85308
18	0.6	0.28571	0.3	0.41776	157	50	0.40861	0.84067
19	0.6	0.28571	0.3	0.41776	158	50	0.40620	0.82766
20	0.6	0.28571	0.3	0.41776	159	51	0.41039	0.85645
21	0.6	0.28571	0.3	0.41776	160	51	0.40800	0.84434

**Interpretación de los resultados:** si las estimaciones puntuales de la eficacia protectora de la vacuna de ensayo 1 y la vacuna de ensayo 2 se fijan ambas en 0,6, y cualquiera de las dos vacunas tiene una eficacia protectora del 97,5% IC sobre 0,3, se considera que el ensayo ha tenido éxito (la probabilidad de error de tipo I en ambas vacunas de ensayo era de 0,025). Cuando el número total de casos en un grupo de vacuna y un grupo de placebo es de 150 y el número de casos en el grupo de prueba es de 47, la potencia es del 80%. Existen dos grupos experimentales en el estudio, por lo que el número total de casos necesarios es de 197 (son 150 más 47). El estudio planea recoger 200 casos.

El tamaño de la muestra requerida para cada grupo de vacunas se calculó por referencia al documento [15] según el número acumulado de casos confirmados de la situación epidémica de COVID 19 en el Perú y la tendencia de los casos recién diagnosticados por día más reciente, suponiendo que la tasa de incidencia anual del grupo de placebo, P1 es de 1300/100.000, y la proporción de la vacuna de ensayo -1, la vacuna de ensayo -2 y el grupo de control de placebo es de 1:1:1

$$N_2 = T / [ ( C + 1 - \pi_1 ) \times P_1 ] = 150 / [ ( 1 + 1 - 0.6 ) \times 0.0085 ] = 5300 \text{ casos}$$

En la fórmula anterior,  $\pi_1$  es la estimación puntual de VE, y C es la proporción de muestra del grupo de prueba y del grupo de control.

Si se estima que la tasa de abandono es del 15%, se necesitó un total de  $5300 / (1 - 0,15) \times 3 = 18705$  casos en los tres grupos. Teniendo en cuenta la distribución per cápita en el lugar del estudio multicéntrico, se planificaron 6,000 casos y 2,000 casos en cada grupo.

#### **Análisis provisional:**

El estudio incluye dos análisis interinos y un análisis final. El análisis principal comparará la proporción de pacientes que se infectan entre los grupos, utilizando una prueba de Chi-cuadrado en un análisis bivariado. Se utilizará un análisis similar para las proporciones de pacientes que progresan a Covid grave. Está previsto realizar un análisis interino cuando el número acumulado de casos alcance el 75%, es decir, 150 casos. Para controlar la probabilidad de que el

error total de la categoría I sea de 0,05, se utiliza el método de O'Brien Fleming para corregir el nivel de prueba. Si el análisis interino P es menor que 0,005, la hipótesis nula debe rechazarse y el ensayo puede terminarse antes de tiempo; de lo contrario, el ensayo clínico debe continuar hasta que se observen los 200 casos totales y el nivel de prueba nominal del análisis sea de 0,048. Si no hay un análisis intermedio, el nivel de inspección en el análisis final sigue siendo 0,05.

Se prevé realizar un análisis provisional cuando el número acumulado de casos alcance el 75%, es decir, 150 casos. Para controlar la probabilidad de que el error total de la categoría I sea de 0,05, se utiliza el método de O'Brien Fleming para corregir el nivel de prueba. Si el análisis provisional P es inferior a 0,005, la hipótesis nula debe rechazarse y el ensayo puede terminarse antes de tiempo; de lo contrario, el ensayo clínico debe continuar hasta que se observen los 200 casos totales y el nivel de prueba nominal del análisis sea de 0,048. Si no hay un análisis intermedio, el nivel de inspección en el análisis final sigue siendo de 0,05.

6,000 personas del PERÚ fueron incluidas en el estudio de eficiencia de protección, con casos confirmados de COVID-19 esperados de tres grupos es  $39 (2000 \times 240/100000 \times 0.85 + 2000 \times 240/100000 \times 0.85 \times 0.4 \times 2)$  durante medio año seguimiento.

#### **7.8.2 Estimación del tamaño de la muestra para el estudio de la inmunogenicidad**

La estimación del tamaño de la muestra debe satisfacer las necesidades del

análisis de la hipótesis de inmunogenicidad

**(1) Prueba de superioridad basada en la tasa de seroconversión de anticuerpos después de la inmunización**

En referencia a los datos pertinentes de los ensayos clínicos de la fase I y la fase II de este producto (los datos actuales son todas hipótesis y se revisarán más adelante de acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos de la fase I y la fase II), la tasa de crecimiento cuádruple del anticuerpo IgG en el grupo de placebo es del 10%, la diferencia real D1 de la tasa de crecimiento cuádruple del anticuerpo IgG en el grupo de prueba y el grupo de control es de 0,30, y el margen de superioridad = 0,20). La hipótesis sólo puede considerarse válida cuando la tasa de crecimiento del anticuerpo y el GMT se cuadruplican y alcancen la superioridad. Para controlar la probabilidad del error global de tipo I, se utiliza la probabilidad del error de tipo I ( $= 0,025/2=0,0125$  (unilateral) en cada comparación de superioridad; potencia 0,90; z prueba para el cálculo de la estadística de prueba, diseñada como cociente de 1: 1. Se calculan unos 445 casos para cada grupo, y 524 casos para cada grupo de prueba según la estimación del 15% de abandono.

**Tabla 7 Tamaño de la muestra requerida para la tasa de seroconversión de anticuerpos Prueba de superioridad bajo diferentes parámetros**

Nivel de probabilidad (un sólo lado)	Margen de superioridad	Tasa de control p2	Diferencia de tasas $D_1$	Potencia $1 - \beta$	Calcular el tamaño de la muestra por grupo	Considerar el tamaño de la muestra después de un 15% de abandono
0.0125	0.20	0.05	0.30	0.90	377	444
0.0125	0.20	0.10	0.30	0.90	445	524

**(2) Prueba de superioridad del GMT basada en la post-inmunización de anticuerpos**

Con referencia a los datos pertinentes de los ensayos clínicos de la fase I y la fase II de este producto (los datos actuales son todos hipótesis y se revisarán más adelante según los resultados de los ensayos clínicos de la fase I y la fase II), la desviación estándar del título de los anticuerpos se fija en alrededor de 0,50 (escala logarítmica). La hipótesis sólo puede considerarse válida cuando la tasa de seroconversión de los anticuerpos y el GMT llegan a la superioridad. Para controlar la probabilidad de error global de tipo I, la probabilidad de error de tipo I ( $= 0,025/2 = 0,0125$  (por un lado) en cada comparación de superioridad; la potencia es de 0,90; El margen de superioridad = 0,079 (escala logarítmica, es decir, grupo de prueba GMT/Grupo de control GMT  $\geq 1,2$  después de la inmunización); La diferencia D entre los títulos medios de anticuerpos (escala logarítmica) del grupo de prueba y del grupo de control es de 0,20. La desviación estándar es de 0,5; El grupo experimental y el grupo de control están diseñados en una proporción de 1: 1. Se calculan unos 425 casos para cada grupo, y 500 casos para cada grupo según la estimación del 15% de abandono.

**Tabla 8 Tamaño de la muestra requerida para la prueba de superioridad del anticuerpo GMT bajo diferentes parámetros**

Nivel de probabilidad (un sólo lado)	Desviación estándar (escala logarítmica)	Margen de Superioridad (Escala Logarítmica)	Diferencia media (escala logarítmica)	Potencia $1 - \beta$	Calcular cada grupo Tamaño de la muestra	Tamaño estimado de la muestra después de un 15% de abandono
0.0125	0.50	0.041 (proporción 1:1)	0.20	0.90	247	290
0.0125	0.50	0.079 (proporción 1:2)	0.20	0.90	425	500

Según el principio de maximizar el tamaño de la muestra, teniendo en cuenta los factores de abandono y la distribución del número de participantes en el sitio de investigación multicéntrico.

## 7.9 ALEATORIO Y CIEGO

### 7.9.1 Asignación aleatoria de las vacunas

El patrocinador proporcionará las vacunas de investigación calificadas y las vacunas de control, y la unidad de estadística organizará la asignación aleatoria. El software de Stata 12.0 se utilizará para generar códigos aleatorios por el método de aleatorización, y las vacunas en investigación y las vacunas de control se asignarán aleatoriamente con números de serie (cada vacuna tiene un número de serie único). La aleatorización se llevará a cabo en bloques de 6 utilizando listas de aleatorización de dos niveles generadas por computadora, una para pacientes sin factores de riesgo y otra para aquellos con diabetes,

hipertensión, IMC alto o edad > 60 años

### **7.9.2 Envasado y etiquetado de vacunas**

Todas las vacunas en investigación están empaquetadas en diferentes dosis en cajas con la misma apariencia y sólo marcadas por el número aleatorio de vacunas. El número aleatorio de vacunas es el número de investigación. Diferentes dosis de vacunas bajo el mismo número de investigación se distinguen por el sufijo del número aleatorio. Las reglas de numeración son las siguientes: XXXX-1 representa la primera dosis de la vacuna para los sujetos XXXX, XXXX-2 representa la segunda dosis de la vacuna para los sujetos XXXX.

#### **Etiquetado de la vacuna**

(1) Cada vacuna se empaquetará por separado y se pegará el número de la vacuna.

(2) Después de que la vacuna se ponga en uso, las iniciales del sujeto y la fecha de vacunación se rellenarán en el envase exterior respectivamente, y el identificador activo se pegará en el formulario de registro original. El personal de inmunización verificará antes de llevar a cabo la vacunación. Durante el proceso del ensayo, el paquete exterior de todas las vacunas usadas se guardará para futuras referencias.

Las vacunas, las cajas pequeñas y las etiquetas activas ("número" es el número de investigación de la tabla de asignación aleatoria) se distinguen por diferentes dosis de vacunas bajo el mismo número de investigación, es decir, el número y

el sufijo aleatorios.

**Ilustración de la Etiqueta de ensayo clínico de la Fase III**

(1) Etiqueta de la caja de embalaje exterior:

Universidad Peruana Cayetano Heredia  
 Protocol # 203150

**SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell),  
 Inactivated**  
 Only used for clinical trial

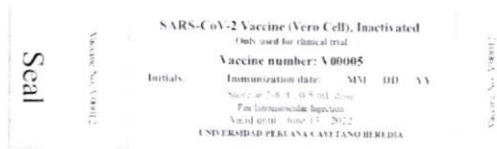
Vaccine Number: \_\_\_\_\_

For Intramuscular Injection  
 Valid Until: June 8, 2022  
 Stored at 2 - 8 °C

**NOT FOR SALE**

**Seal**

(2) Frascos de vacunas:



**Seal**

**SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell),  
Inactivated  
(Only for Clinical Trial)**

**Vaccine Number: V00001**

**For Intramuscular Injection**

**Valid until:**

**June 13, 2022**

**UPCH**

(3) Etiqueta móvil:

**Vacuna No.: B00001-1**

**Iniciales:**

**Vacuna No.: D0001**

**Iniciales:**

### **7.9.3 Vacuna de reserva**

En caso de daños de las vacunas (incluidos los daños en el paquete), los sedimentos inestables, la turbiedad anormal, etc. (determinados según la forma de dosificación), se deben utilizar vacunas de reserva y se deben preparar vacunas de reserva al 2% para cada dosis. Mediante un sistema electrónico en línea para obtener el número de la vacuna de reserva, una vez que el personal de inmunización o los administradores de la vacuna en el sitio de investigación identifican una situación anormal de la vacuna, ésta debe suspenderse

inmediatamente, y debe iniciarse una solicitud de acceso a las vacunas de reserva a través del sistema en línea. Tras la aprobación de la persona encargada en el lugar, el administrador de la vacuna y el personal de inmunización deben elegir las vacunas de reserva con los números pertinentes de las existencias para la vacunación. El acceso a las vacunas de reserva se enviaría al patrocinador, al IP y al supervisor por el sistema al mismo tiempo. Cuando la vacuna de respaldo se pone en uso, su etiqueta y la etiqueta de la vacuna original deben pegarse en el registro original al mismo tiempo.

#### **7.9.4 Preservación y uso de códigos ciegos**

El personal estadístico para la asignación de la ocultación escribiría los programas para la agrupación aleatoria y haría los códigos ciegos. Los códigos ciegos se dividen en códigos ciegos primarios y códigos ciegos secundarios. Los códigos ciegos primarios son los códigos de grupo, y cada número de vacuna es la vacuna en investigación o la vacuna de control correspondiente al número de investigación, que se representa con letras diferentes. Los códigos ciegos secundarios descubrirán los códigos ciegos finales. El programa de ocultación de asignación de agrupación aleatoria y los códigos ciegos se ponen en sobres por duplicado, firmados y sellados, y se guardan en una copia para el investigador y una copia para el patrocinador respectivamente. El personal encargado de la asignación de la ocultación no está autorizado a participar en los ensayos clínicos ni a revelar ningún contenido relativo a la asignación de la ocultación a ningún personal que participe en los ensayos clínicos.

### 7.9.5 Dar a conocer e informar

#### (1) Dar a conocer

Cuando se obtienen los resultados de inmunogenicidad durante 14 días después de todo el tratamiento de la inmunización, se recogen adecuadamente los casos confirmados de COVID-19 y se realiza un seguimiento de no menos de 6 meses, se bloquea y se da a conocer la base de datos después de asegurarse de que los datos son correctos, y se evalúa la seguridad, la inmunogenicidad y el efecto de protección después de desenmascarar.

#### (2) Identificación de Emergencia

Si se produce una emergencia (como un evento adverso grave) en el trabajo de campo, se debe informar al Comité de Ética y dar a conocer de emergencia si es necesario.

Se utilizará un sistema electrónico en línea para dar a conocer de emergencia. Se autorizará a un investigador en el lugar de la investigación, normalmente la persona a cargo del lugar. Cuando se da a conocer de emergencia en el lugar de la investigación, como los EAS potencialmente asociados a las vacunas, se necesita un rápido conocimiento de los grupos de vacunas para poder llevar a cabo un tratamiento de emergencia. Los investigadores in situ pueden acceder a su número de cuenta personal autorizado en el sistema para iniciar una aplicación de identificación de emergencia. El sistema enviará la solicitud de dar a conocer por emergencia al patrocinador, al IP y al supervisor simultáneamente

para su aprobación. Después de que todo el personal autorizado entre en el sistema y sea aprobado, el sistema en línea informará a la persona in situ de los códigos ciegos del número de investigación. En caso de eventos adversos agrupados o interrupción del ensayo por cualquier motivo, el patrocinador y el investigador aprobarán conjuntamente dar a conocer por adelantado.

#### **7.10 Criterios para la suspensión o la terminación temprana del estudio**

En caso de que se produzca alguna de las siguientes circunstancias, se suspenderá el estudio, y el investigador, el patrocinador y los comités de ética convocarán conjuntamente una reunión para decidir si se da por terminado el ensayo clínico con antelación:

- El número de sujetos con reacciones adversas de grado 3 después de cada dosis de la vacuna en cualquier subgrupo supera el 30%;
- En caso de que se produzca alguna de las siguientes circunstancias, el ensayo clínico se dará por terminado:
  - El patrocinador encontró que la vacuna tiene problemas potenciales de seguridad o la investigación tiene problemas de calidad, requiriendo la terminación completa del ensayo.
  - El Comité de Ética solicitó la terminación del estudio por la violación de la ética en el mismo.
  - La autoridad administrativa solicitó la terminación de la prueba.

#### **7.11 Violación y desviación del protocolo**

#### **7.11.1 Violaciones del protocolo**

La lista de violaciones del protocolo es la siguiente (pero no se limita a):

- Sin el consentimiento informado adecuado de los sujetos;
- Los sujetos no cumplían los criterios de inclusión o exclusión y se inscribieron en el estudio.
- Los sujetos recibieron intervenciones de investigación equivocadas (por ejemplo, errores de vacunación);
- Los eventos adversos graves (SAE, por sus siglas en inglés) no fueron reportados dentro del tiempo especificado;
- Durante el periodo de estudio, se utilizaron otras vacunas para las investigaciones clínicas en curso.

#### **7.11.2 Desviación de protocolo**

La lista de violaciones del protocolo es la siguiente (incluyendo, pero no limitándose a):

- No utilizar la vacuna en investigación dentro del periodo de ventana;
- No tomar muestras de sangre dentro del periodo ventana;
- El intervalo entre las inmunizaciones con otras vacunas no es suficiente, excepto para la vacunación de emergencia como la rabia

#### **7.12 Duración del estudio**

REMITIRSE AL CRONOGRAMA DE ESTUDIO PROPUESTO

Reclutamiento del sujeto para la profase: 1 mes

Inscripción + vacunación: 4 meses

Observación de seguridad y eficacia protectora a largo plazo: 12 meses

Establecimiento de la base de datos + análisis estadístico: 2 meses

Informe resumido completo: 1 mes

## 8 Población sujeto

### 8.1 Criterios de inclusión

- Rango de edad: población sana mayor de 18 años;
- juzgado por el investigador como en buen estado de salud basado en su historial médico y su examen físico.
- Las mujeres en edad fértil no estaban embarazadas en el momento de la inscripción (prueba de embarazo en orina, negativa), no estaban amamantando y no planean quedar embarazadas dentro de los tres primeros meses después de la inscripción. Se han tomado medidas anticonceptivas eficaces dentro de las dos semanas anteriores a la inclusión y se han continuado durante al menos un mes después de la última dosis.

Durante todo el período de seguimiento del estudio, ser capaz y estar dispuesto a completar todo el plan de investigación prescrito;

- Capaz de comprender los procedimientos de investigación, firmar el formulario de consentimiento informado voluntariamente con consentimiento informado y poder cumplir con los requisitos del protocolo de investigación

clínica.

## 8.2 Criterios de exclusión para la primera dosis

- Historia de infección por SARS-CoV-2 Casos Confirmados, Casos Sospechosos o Infección Asintomática
- Historia de infección por SARS-CoV-2, que haya sido demostrada por prueba del ácido nucleico positiva;
- Historial médico de SARS, infección por el virus MERS (autoinforme, investigación in situ);
- Aparición de fiebre (temperatura axilar  $> 37,0$  °C), tos seca, fatiga, obstrucción nasal, secreción nasal, dolor faríngeo, mialgia, diarrea, falta de aliento y disnea dentro de los 14 días anteriores a la vacunación;  
Temperatura corporal axilar  $> 37,0$  °C antes de la vacunación;
- Reacciones alérgicas graves previas (como reacciones alérgicas agudas, urticaria, eczema de piel, disnea, edema angioneurótico o dolor abdominal) o alergia a ingredientes conocidos de la nueva vacuna inactivada contra el coronavirus;
- Historial médico o familiar de convulsiones, epilepsia, encefalopatía o enfermedad mental;
- Malformación congénita o trastorno del desarrollo, defectos genéticos, desnutrición grave, etc.  
Enfermedades graves del hígado y el riñón, hipertensión incontrolable (presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg, presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg), complicaciones diabéticas, tumores malignos, diversas enfermedades

agudas o período de ataque agudo de enfermedades crónicas;

- Diagnóstico de inmunodeficiencia congénita o adquirida, infección por VIH, linfoma, leucemia u otras enfermedades autoinmunes;
- Las enfermedades conocidas o sospechosas incluyen: enfermedades respiratorias severas, enfermedades cardiovasculares severas, enfermedades de hígado y riñón, y tumores malignos;
- Antecedentes de disfunción de la coagulación (como deficiencia de factores de coagulación, enfermedad de la coagulación);
- Voluntarios que estén recibiendo terapia anti-TB;
- recibir un refuerzo inmunológico o una terapia inhibitoria en un plazo de 3 meses (administración oral o intravenosa continua durante más de 14 días);
- Vacunación con la vacuna viva atenuada dentro del mes anterior a la vacunación y con otras vacunas dentro de los 14 días anteriores a la vacunación;
- Recibió productos sanguíneos dentro de los 3 meses anteriores a la vacunación;
- Recibió otros medicamentos en investigación dentro de los 6 meses anteriores a la vacunación;
- otras circunstancias que no eran adecuadas para participar en este ensayo clínico a criterio del investigador.

### 8.3 Criterios de exclusión para las segundas dosis de la vacuna

- Pacientes con fiebre alta (temperatura axilar  $\geq 39.0$  °C) que dura 3 días después de la dosis anterior de la vacuna y reacción alérgica severa;

- Reacciones adversas graves con relación causal con la dosis anterior de la vacuna;
- Alcanzar el punto final de un estudio;
- En el caso de los sujetos recién identificados o recién co-curados que no cumplan los criterios de inclusión de la primera dosis o cumplan los criterios de exclusión de la primera dosis después de que se haya vacunado la dosis anterior de la vacuna, el investigador determinará si deben seguir participando en el ensayo;
- Otras razones de exclusión que el investigador cree.

Si se produce alguna de las siguientes situaciones durante el ensayo, los sujetos pertinentes no están obligados a interrumpirlo.

- Durante el estudio se utilizaron inmunoglobulinas no específicas.
- Administración continua oral o intravenosa de hormonas esteroides durante 14 días.

#### **8.4 Criterios para el retiro temprano de sujetos del ensayo**

Los sujetos serán retirados del ensayo por adelantado cuando se produzca cualquiera de las siguientes condiciones:

- El sujeto o su tutor solicita retirarse del ensayo clínico;
- Acontecimientos adversos intolerables, relacionados o no con las drogas de prueba;
- El estado de salud de los sujetos no les permite seguir participando en este ensayo.

- Los sujetos fueron vacunados con otras vacunas de investigación durante el periodo de estudio.
- Llegar al punto final de los ensayos clínicos;
- Cualquier otra razón que el investigador considere conveniente.

## **9 Proceso y método de prueba**

### **9.1 Reclutamiento**

Tras la revisión y la aprobación del Comité de Ética, los investigadores, junto con los trabajadores de salud locales, darán a conocer el aviso de reclutamiento de este ensayo clínico a los voluntarios/tutores elegibles, y reclutarán y registrarán a los sujetos candidatos sobre la base del principio de la participación voluntaria. Durante la investigación, el progreso de la inscripción debe ajustarse en tiempo real de acuerdo con los avances para asegurar el equilibrio de género de los sujetos.

### **9.2 Consentimiento informado**

El consentimiento informado significa que los voluntarios participan voluntariamente en los ensayos clínicos. Después de llegar al lugar de la investigación, los voluntarios deben dar primero un consentimiento informado. Los investigadores informan a los voluntarios del contenido del formulario de consentimiento informado para este ensayo clínico en forma oral y escrita. Bajo la condición de participación voluntaria, los voluntarios y los médicos investigadores firmarán conjuntamente el formulario de consentimiento

informado. El formulario de consentimiento informado se hará por duplicado, con copias guardadas por los voluntarios y/o los tutores o fideicomisarios de los voluntarios, y el original se guardará en el lugar del ensayo.

### **9.3 Criterios de inclusión/exclusión para el examen físico y la inspección**

A los voluntarios que firmaron el formulario de consentimiento informado se les midió la altura, el peso, la temperatura corporal, la presión arterial, se les realizó la auscultación cardiopulmonar, el examen de piel, así como se verificó el estado de desarrollo. Se requieren pruebas de embarazo de orina para las mujeres en edad de procrear antes de cada dosis de la vacuna.

El estudio le entregará sin costo, métodos de barrera (preservativos) a los participantes en edad de procrear. Si la voluntaria o su pareja deciden utilizar métodos hormonales o dispositivos intrauterinos, deberá acudir a un profesional de salud para que se lo indique y el costo del método será reembolsado por el estudio. A los voluntarios que ya utilicen algún método anticonceptivo, el estudio les reembolsará el costo de éstos durante su participación.

Los investigadores hicieron averiguaciones de acuerdo con los "criterios de inclusión" y los "criterios de exclusión" del protocolo, y determinaron si los sujetos estaban incluidos en el ensayo clínico de acuerdo con los resultados de la investigación. El examen físico, la inclusión y la exclusión de los sujetos se introducen al sistema de EDC.

#### **9.4 Asignación del número de estudio**

A los sujetos calificados se les asignaron números de investigación únicos en secuencia. Una vez que el número de investigación es asignado, no puede ser reasignado a otros sujetos.

#### **9.5 Toma de muestras de sangre antes de la inmunización**

##### **9.5.1 Recolección de sangre previa a la inmunización**

Después de la inscripción, se tomarán unos 4ml de sangre venosa de todos los sujetos antes de la primera dosis de la vacuna, el suero se separará dentro de 24 horas y se dividirá en tres tubos (tubo A y tubo B, cada tubo es de no menos de 0,5 ml, y el tubo C como reserva), y se almacenará a -20 °C y menos para la prueba de anticuerpos.

##### **9.5.2 Recolección de sangre de los pacientes**

Luego que los sujetos hayan desarrollado síntomas compatibles con el COVID-19. Se tomarán 4 ml de sangre venosa para la prueba de anticuerpos, el suero se separará dentro de las 24 horas y se dividirá en tres tubos (tubo A y tubo B, cada tubo no será de menos de 0,5 ml, y el tubo C como respaldo). Otros 10ml de sangre venosa se tomarán para analizar las citoquinas, la inmunidad celular y otros elementos de acuerdo a la condición médica local. El suero se almacena a -20 °C y menos (los sujetos de los casos confirmados y los casos sospechosos se someten a pruebas de anticuerpos). Vacunación

##### **9.5.3 Requisitos de vacunación**

- Antes de la vacunación, se debe comprobar la información del sujeto y de la vacuna en investigación, se obtendrá el número correspondiente de vacunas y se abrirá el paquete exterior. Después de comprobar correctamente la etiqueta del recipiente de la vacuna y la etiqueta del embalaje exterior, se debe completar las iniciales del destinatario y la fecha de vacunación en la etiqueta del embalaje exterior de la vacuna, y la etiqueta del envase se debe arrancar y pegar en la posición correspondiente de la hoja de registro original.
- El sitio de la inyección es el músculo deltoides de la parte superior del brazo.
- Durante el periodo de vacunación, la vacuna en investigación y la vacuna de control se mantendrán a 2-8 °C (la temperatura se controlará y registrará cada hora), y el tiempo que transcurre desde que se retira la vacuna del recipiente de conservación de calor hasta que se completa la vacunación no debe ser superior a 30 minutos.
- Durante el periodo de vacunación, si se encuentra que la vacuna es anormal, como color anormal, daño, volumen inadecuado, etc., la vacunación se detendrá inmediatamente, y se informará al patrocinador, al monitor y a la persona encargada en el lugar. Después de confirmar el daño de la vacuna, la vacuna original será desechada de acuerdo a los procedimientos y la vacuna de respaldo será puesta en uso para la vacunación.
- Introducir la información de la vacuna al sistema EDC.

#### **9.5.4 Período de ventana de vacunación**

El período de ventana para cada dosis de la vacuna es de +7 días. Si la vacunación se aplaza dentro del período de ventana, la fecha de vacunación para la siguiente dosis se aplazará de acuerdo con la fecha diferida.

## 9.6 Observación médica in situ

Los sujetos deben ser observados por cualquier reacción adversa inmediata durante 30 minutos después de cada dosis de la vacuna. Los médicos evalúan las reacciones adversas, los métodos de medición, los métodos de registro, las precauciones, los métodos de notificación, etc. in situ, y se distribuye a los participantes termómetros y una cartilla de vacunación con recomendaciones; se capacita a los participantes y/o cuidadores para utilizar los termómetros, y observar y reportar oportunamente los acontecimientos adversos.

### Observación de seguridad y seguimiento

(1) Observar in situ durante 30 minutos después de cada dosis de la vacuna y registrar los eventos adversos locales y sistémicos;

(2) Entrevista telefónica una vez cada 6 a 24 horas después de cada dosis de la vacuna para preguntar a los sujetos sobre la ocurrencia de eventos adversos;

(3) Planear tener llamadas o videollamadas diarias\* y restringir las visitas de los participantes a las fechas de vacunación (basal y 21-28), las fechas de muestreo de sangre (1200 participantes: 14 días después de dos dosis y día 180 después de dos dosis) y al final del seguimiento, excepto si se reporta algún evento adverso. Instruya a los sujetos y/o cuidadores para que observen correctamente el evento adverso y los reporten oportunamente al equipo de investigación;

\* Con autorización de los participantes se instalará una aplicación en sus teléfonos celulares, que les servirá para con un atajo reportar que ese día no tienen molestias y no desean ser contactados. La aplicación además les recordará a los participantes si en ese día nadie del equipo de investigación los ha contactado. Asimismo les permitirá contacto inmediato con su monitor a cargo, con la central del estudio, o con un médico del estudio, dependiendo de la necesidad

(5) Del día 0 (primera vacunación) al día 21-28; y del día 21-28 (segunda vacunación) en adelante, los investigadores evaluarán la seguridad de los participantes utilizando una combinación del registro de contacto telefónico diario y de la historia clínica de aquellos participantes que hayan acudido al centro de investigación por algún evento adverso.

(6) Cuando se sepa que el sujeto tiene reacciones/acontecimientos adversos de grado 3 o superior, se realizará una entrevista personal en un plazo de 24 horas;

(7) El seguimiento telefónico diario y el informe activo de los sujetos se utilizarán para observar los eventos adversos serios (SAE, por sus siglas en inglés) desde el 31° día hasta el 12° mes después de toda la vacunación.

#### **9.7 Vacunación de la segunda dosis**

Tras verificar los criterios de exclusión de la segunda dosis de la vacuna antes de la vacunación, los que cumplan los requisitos serán vacunados. El período de

ventana para cada dosis es de +7 días.

#### **9.8 Toma de muestras después de la inmunización**

Después de la inscripción, se tomarán unos 4ml de sangre venosa de los sujetos después del tratamiento completo de inmunización (+20 días), el suero se separa dentro de las 24 horas y se divide en tres tubos (tubo A y tubo B, cada tubo es de no menos de 0,5 ml, y el tubo C como reserva), y se almacena a -20°C y menos. Las muestras de sangre de los sujetos B00001~B01200 se recogen en 14 días después de la inmunización con dos dosis, el suero se separa en 24 horas y se divide en tres tubos (tubo A y tubo B, cada tubo es de no menos de 0,5 ml, y el tubo C como reserva), y se almacenan a -20°C y menos para la prueba de anticuerpos de inmunogenicidad, el resto se probará para el punto final de protección exploratorio después de la detección de los casos. Se seguirá un proceso similar después de 180 días de la primera inmunización

#### **9.9 Medicamento combinado**

Dentro de 0-30 días, los eventos adversos locales y sistémicos de los sujetos son seguidos activamente y registrados en el formulario contacto telefónico de seguimiento del sujeto. Al mismo tiempo, el consumo de medicamentos de los sujetos en el periodo de 0-30 días se registrará en formulario de Medicación concomitante.

Medicamentos permitidos: Durante los ensayos clínicos, si el sujeto tiene eventos adversos, se debe permitir el tratamiento farmacológico y médico

necesario.

**Vacunas permitidas:** Se permite administrar otras vacunas en 7 días después de vacunar durante el ensayo. La vacunación de emergencia, como la vacuna contra la rabia, no está restringida.

**Registro de medicamentos:** A fin de comprender la influencia del uso de drogas en la seguridad de las vacunas y la inmunogenicidad durante el ensayo, y para recopilar sin omitir los acontecimientos adversos que puedan estar relacionados con la vacunación, es necesario que los investigadores den instrucciones a los tutores de los sujetos para que reporten diariamente mediante contacto telefónico las visitas médicas o uso de medicamentos incluyendo su apoyo para recopilar los registros de medicación de hospitalización de los sujetos que la llegaran a requerir durante el seguimiento. Cuando se producen eventos adversos serios (SAE, por sus siglas en inglés), deben recogerse y conservarse fotocopias de los registros médicos y de los registros de medicamentos correspondientes. Las siguientes drogas deben transcribirse en el Formulario electrónico de notificación de casos (eCRF):

- (1) Drogas hormonales/esteroides y otros inmunosupresores;
- (2) medicamentos antialérgicos;
- (3) medicamentos antipiréticos/analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos;
- (4) las vacunas preventivas;
- (5) productos biológicos terapéuticos;
- (6) antibióticos;

- (7) medicamentos antivirales;
- (8) Medicina de patente china;
- (9) Otros.

#### **9.10 SUPERVISIÓN DE CASOS**

Comenzar a monitorear los casos de COVID-19 después de completar la administración de la primera dosis, y los sujetos necesitan ser seguidos positivamente en base a los planes. A través de diversos enfoques y medios, se debe educar a los sujetos sobre el COVID-19 que fue causado por el SARS-CoV-2, centrándose en los síntomas tempranos y comunes de COVID-19, a fin de mejorar la tasa de visitas al hospital.

##### **9.10.1 Definición de caso**

Casos sospechosos: Individuos sintomáticos a) en áreas endémicas de SARS-CoV-2 o b) tiene una historia de contacto con casos confirmados o sospechosos de COVID-19 dentro de los 14 días anteriores a la aparición de la enfermedad, o c) agrupación de la enfermedad (2 o más casos de fiebre/síntomas respiratorios ocurridos en lugares colectivos como familias, comunidades, empresas y escuelas dentro de las 2 semanas), fiebre de causas desconocidas y/o síntomas respiratorios, casos con características de diagnóstico por imágenes de neumonía por SARS-CoV-2, recuento de leucocitos normal o reducido y recuento de linfocitos normal o reducido en la fase inicial de aparición.

Casos confirmados: Los casos sospechosos se confirman si tienen una de las siguientes evidencias etiológicas o serológicas: (1) El ácido nucleico del SARS-

CoV-2 es positivo mediante la prueba RT-PCR de fluorescencia oportuna; 2) La secuencia del gen del virus es muy homóloga a la del SARS-CoV-2 conocido; 3) El anticuerpo IgM específico del SARS-CoV-2 en suero y el anticuerpo IgG son positivos; el anticuerpo IgG específico del SARS-CoV-2 en suero pasó de negativo a positivo o es más de 4 veces mayor en el suero de convalecientes que en la fase aguda

#### **9.11 CRITERIOS DE TERMINACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

1) Después de la hemorragia, las muestras de suero de cada dosis deberán ser entregadas y probadas en China El informe de la prueba deberá ser emitido y compartido con PERÚ.

(2) Todos los sujetos completan las visitas requeridas, y los datos y documentos originales de los ensayos clínicos se entregan al administrador de datos para su archivo y conservación.

(3) El número de casos confirmados colectivamente de COVID-19 cumple el requisito del análisis estadístico;

(3) El número restante de vacunas para la prueba es exacto y entregado al patrocinador;

(4) El informe de análisis estadístico y el resumen cumplen los requisitos de la solicitud.

#### **10 GESTIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

## 10.1 GESTIÓN DE DATOS

### 10.1.1 Registro de datos

**Gestión de datos.** Cada centro clínico será totalmente responsable de la recopilación de datos de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas. Un equipo de digitadores realizará el ingreso de datos y la limpieza de la base de datos, supervisado por un analista de datos. El responsable de la aleatorización velará por el enmascaramiento y realizará cualquier manipulación de los datos relacionados con la identificación del grupo o desenmascaramiento de un participante en particular.

Los registros originales de la investigación clínica incluyen: registros electrónicos y registros en papel. Durante el ensayo clínico, la recepción, el examen físico, la recogida de muestras, la disposición de los números de investigación, la vacunación y la observación médica de 30 minutos son todos registros electrónicos, y los datos electrónicos se generan a lo largo del tiempo. El consentimiento informado, los eventos adversos serios (SAE, por sus siglas en inglés), la violación/desviación del esquema y las copias de los registros de emergencia son todos registros en papel, que se ingresan al sistema de investigación clínica de vacunas (sistema EDC) tras su verificación de acuerdo con los registros en papel.

Cuando los investigadores introducen datos, hay registros completos sobre la modificación de los datos erróneos, el lanzamiento de dudas por parte de los supervisores y los administradores de datos, y el ofrecimiento de

retroalimentación por parte de los investigadores. La modificación de los registros originales debe tener rastros de modificación y puede ser rastreada. Los investigadores deben mantener adecuadamente los registros originales.

#### **10.1.2 Monitoreo de Registros de Datos**

Cuando todo el ingreso de datos, la verificación y la limpieza se hayan completado. La supervisión, los administradores de datos y el monitor llevarán a cabo una supervisión regular e irregular de los registros de datos. El administrador de datos inspeccionará la coherencia de los datos entre el formulario electrónico de notificación de casos (eCRF) y los registros originales, y la lógica de los datos.

Durante la inspección, cuando el monitor o el gestor de datos encuentren cualquier duda, se emitirán dudas en EDC. El investigador verificará y responderá a las preguntas, y el monitor o administrador de datos revisará las respuestas y cerrará las preguntas después de confirmar su exactitud. Si la duda no se resuelve, se emitirá una nueva duda hasta que la duda de los datos se resuelva completamente.

#### **10.1.3 Control de calidad de los datos**

Una vez completada la introducción, verificación y limpieza de los datos, el control de calidad de la base de datos se realizará mediante la selección aleatoria de un número de casos en una proporción. Se comprobarán los datos del formulario electrónico de notificación de casos (eCRF) y del sistema EDC y los

registros originales, asegurando la coherencia de los datos.

#### **10.1.4 Bloqueo de la base de datos**

Antes de bloquear la base de datos de los ensayos clínicos, se realizará una revisión de datos a ciegas. Deben confirmarse las dudas sobre los datos, los casos de abandono y de violación y desviación de los protocolos, la ocurrencia de medicación combinada y de eventos adversos, y la categoría de los conjuntos de datos.

Cuando todos los datos hayan sido introducidos correctamente en la base de datos, todas las dudas sobre los datos hayan sido confirmadas y cerradas, y todos los formulario electrónico de notificación de casos (eCRF) hayan sido firmados por los principales investigadores, el patrocinador, el investigador, el estadístico, el administrador de datos, el monitor, etc. confirmarán y aprobarán el bloqueo de la base de datos. Una vez que se bloquee la base de datos, la autorización para editar los datos debe ser revocada.

## **10.2 CONTENIDO DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **10.2.1 Características epidemiológicas de los sujetos**

(1) el número de casos de inscripción, finalización, abandono, desviación de protocolo y violación y el motivo.

(2) Balance demográfico.

#### **10.2.2 Análisis estadístico de la eficacia de la protección**

Eficacia protectora en la prevención de enfermedades causadas por COVID-19, y eficacia protectora en la prevención de casos graves y muerte por COVID-19.

#### **10.2.3 Análisis estadístico de la inmunogenicidad**

La tasa de aumento de 4 veces del anticuerpo neutralizante contra COVID-19, GMT y GMI a los 14 días después del tratamiento completo de inmunización.

#### **10.2.4 Análisis estadístico de seguridad**

La evaluación de los datos incluirá principalmente los criterios de valoración de la reactividad clínica y la incidencia de los acontecimientos/reacciones adversas en todos los sujetos durante el período de observación.

Sujetos con al menos un evento/reacción adversa:

Análisis estadístico del total de eventos/reacciones adversas, eventos/reacciones adversas locales, eventos/reacciones adversas inesperadas de los sujetos de cada grupo.

Se analizó estadísticamente el porcentaje de eventos/reacciones adversas totales, eventos/reacciones adversos locales y eventos/reacciones adversos inesperados de diferente gravedad de los sujetos de cada grupo.

Análisis de los acontecimientos/reacciones adversos estratificados por síntoma:

Análisis estadístico de la incidencia de eventos adversos/reacciones de cualquier

subsintoma después de la inoculación de los sujetos de cada grupo;

El porcentaje de eventos/reacciones adversos estratificados por los síntomas y la gravedad se analizó estadísticamente después de la vacunación.

Eventos que causan abandono del estudio y eventos adversos graves:

Se anotarán especialmente los casos que terminen el estudio por eventos adversos y que muestren eventos adversos graves o clínicamente graves.

y la frecuencia de aparición debe ser comparada estadísticamente entre los grupos.

### **10.3 El Plan de Análisis Estadístico**

#### **10.3.1 Plan**

El personal encargado del análisis estadístico debe participar en el diseño de las pruebas, la ejecución, el establecimiento del plan de análisis estadístico y el resumen del análisis a lo largo de todo el proceso, el establecimiento de la base de datos y el análisis estadístico, la redacción del plan de análisis estadístico y la finalización del informe estadístico clínico.

#### **10.3.2 Selección de conjuntos de datos analíticos**

##### **(1) El conjunto de datos del análisis de la eficacia de la protección**

Conjunto de análisis completo (FAS, por sus siglas en inglés). Es una población ideal determinada según el principio ITT (Análisis de Intencionalidad). Todos los

sujetos que cumplen los criterios de inclusión/exclusión, realizan una asignación al azar y reciben al menos una dosis de la vacuna. Los que se desvían o violan el plan no serán excluidos.

Casos de COVID-19 incluidos en el análisis del SAF: aparición inicial tras la vacunación de primera dosis y participación en la evaluación de la eficacia en el análisis del SAF y casos de COVID-19 confirmados por pruebas etiológicas y serológicas, y muertes causadas por COVID-19.

Por conjunto de protocolos (PPS, por sus siglas en inglés): al ser un subconjunto de FAS, los sujetos en PPS cumplen más con el protocolo, incluyendo a todos los sujetos que cumplen con los criterios de inclusión/exclusión, emprenden la aleatorización y reciben 2 dosis de vacunación de acuerdo con los requisitos del protocolo. Entre ellos, los sujetos que cumplan las siguientes condiciones deben ser excluidos del PPS: (1) No cumplen los criterios de selección; (2) Los que no completan por lo menos un año de seguimiento debido a la pérdida de la visita, el traslado de su residencia original, el fallecimiento, etc.; (3) Cumplen los criterios de terminación o retirada pero no han sido retirados; (4) Los sujetos recibieron la vacuna equivocada o la dosis incorrecta de la vacuna; (5) En el caso de aquellos cuyo tiempo de vacunación excede la ventana, el investigador, el patrocinador y el estadístico acordarán conjuntamente el tiempo que excede la ventana antes de dar a conocer.

Casos confirmados de COVID-19 incluidos en la PPS: aparición inicial en 14 días después de la vacunación de dos dosis, participación en la evaluación de la

eficacia en el conjunto de datos y casos de COVID-19 confirmados por pruebas etiológicas y serológicas, y muertes causadas por COVID-19.

## **(2) Conjunto de datos de evaluación de la inmunogenicidad**

Conjunto de datos de análisis completo (FAS, por sus siglas en inglés): FAS es un grupo de prueba ideal según el principio ITT (Análisis de Intencionalidad). Todos los sujetos que cumplen los criterios de inclusión/exclusión, participan en la aleatoriedad, reciben al menos una dosis de vacuna y tienen los resultados de los análisis de sangre. Los que se desvían del o violen el plan no serán excluidos.

Por conjunto de protocolos (PPS, por sus siglas en inglés): Es un subconjunto del FAS. Los sujetos de este conjunto de datos se ajustan más al protocolo, cumplen los criterios de inclusión/exclusión, participan en la asignación al azar, reciben dos dosis de la vacuna de acuerdo con los requisitos del protocolo y tienen resultados de pruebas séricas antes y después de la inmunización. Los sujetos de este conjunto de datos están incluidos en el conjunto PPS. Entre ellos, los sujetos que cumplen las siguientes condiciones no pueden involucrar el conjunto de datos PPS: ① no cumplen los criterios de selección y cumplen los criterios de exclusión; (2) Los que no obtienen datos e información de seguimiento después de la vacunación; (3) Falta grave de información y datos después de la aleatorización; (4) Cumplen los criterios de terminación o retirada pero no han sido retirados. (5) El sujeto recibió la inoculación incorrecta o la dosis incorrecta; (6) Otros investigadores consideran que debe ser excluido. En el caso de aquellos cuyo tiempo de vacunación exceda la ventana o cuyo tiempo de toma

de muestra de sangre exceda la ventana después de la exención, el investigador, el patrocinador y el estadístico deberán acordar conjuntamente el tiempo que exceda la ventana antes de la clasificación de incognito.

### **(3) Conjunto de datos de análisis de seguridad**

Conjunto de datos de análisis de seguridad (SS, por sus siglas en inglés) Todos los sujetos que reciben la vacunación después de la aleatoriedad están sujetos a una evaluación de seguridad, y no deben excluirse los datos que violen o se desvíen del protocolo.

## **10.3.3 Métodos estadísticos**

### **(1) Línea de base demográfica**

El balance de sexo entre los grupos experimentales y de placebo con diversas edades debe ser comparado con el test  $\chi^2$ , y el test independiente t se usará para analizar el balance de edad entre los grupos experimentales y de placebo con diversas edades.

### **(2) Análisis de cumplimiento**

Se describirá el número de casos de admisión, abandono, eliminación, extracción de sangre, motivos de abandono, medicación combinada y vacunas combinadas en los grupos experimental y de placebo. El porcentaje de abandono y medicación concomitante en los grupos experimental y de placebo se comparará con la prueba  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fishers.

**(3) Eficacia de la protección (análisis FAS y PPS):**

Se calculó la densidad de incidencia en los grupos experimental y de control, y la eficacia protectora de la vacuna se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Eficacia protectora} = \left( 1 - \frac{\text{densidad de incidencia en el grupo experimental}}{\text{densidad de incidencia en el grupo de los placebos}} \right) \times 100\%$$

Densidad de incidencia durante el periodo de seguimiento = (el número de casos durante el seguimiento efectivo / el número de años de observación de todos los sujetos vacunados durante el periodo de seguimiento efectivo) × 100%.

La terminación del seguimiento en el cálculo de los años humanos se considera de la siguiente manera: el seguimiento de la evaluación de la eficacia protectora debe terminarse cuando los casos de COVID-19 en los sujetos se confirmen mediante resultados etiológicos y serológicos; En los no casos, el seguimiento de la eficacia protectora continuó hasta el día de la retirada del estudio.

**(4) Análisis de inmunogenicidad (análisis FAS y PPS):**

**Descripción estadística:** El título de anticuerpos debe ser transformado logarítmicamente. Se debe mostrar el valor mínimo, el valor máximo, la mediana y el espaciado de los cuartiles, el GMT y el 95% de IC.

Comparación de los niveles de anticuerpos antes de la inmunización: Se llevó a cabo una conversión logarítmica en los títulos de anticuerpos, y se utilizarán dos pruebas T de muestra independientes (varianza normal y homogénea) o pruebas

T corregidas (varianza normal pero desigual) para comparar la GMT de los anticuerpos neutralizantes contra la COVID-19 antes de la inmunización entre los grupos experimental y de placebo con diversas edades.

Comparación de los niveles de anticuerpos después de la inmunización:

① calcule la tasa de aumento de anticuerpos 4 veces y el IC del 95% del anticuerpo anti-COVID-19 en los grupos experimental y de placebo con varias edades después de la inmunización, y haga una comparación de superioridad. Si el límite inferior del IC del 95% de la tasa de aumento del anticuerpo cuádruple es  $\geq 10\%$ , la hipótesis de superioridad es válida; (2) calcular el IC del 95% de la proporción de GMT del anticuerpo anti-COVID-19 en el grupo experimental y de placebo después de la inmunización. Si el límite inferior de la relación de IC del 95% es  $\geq 1.1$ , la hipótesis de superioridad es válida; ③ calcula el GMI y el CI del 95% del anticuerpo anti-COVID-19 en el grupo experimental después de la inmunización.

#### **(5) Análisis de seguridad (análisis SS)**

Describa la frecuencia y el número y la incidencia de las reacciones/eventos adversos. Si un sujeto manifiesta repetidamente la misma reacción/evento adverso, la descripción de esta reacción/evento adverso debe indicar la mayor gravedad, la relación más estrecha con la vacunación y el momento inicial más temprano. Sin embargo, en la lista de reacciones/eventos adversos, se enumerarán todas las reacciones/eventos adversos.

Utilizando el ensayo  $\chi^2$  o el ensayo correcto  $\chi^2$  o el ensayo Fishers exact, se comparó la incidencia de las reacciones adversas totales, las reacciones adversas sistémicas, las reacciones adversas locales y las reacciones adversas inesperadas en los grupos experimental y de placebo dentro de los 30 minutos, 0-7 días y 8-28 días después de la inoculación de cada dosis  $\chi^2$  o el ensayo correcto  $\chi^2$  o Fishers exact para comparar la diferencia de la tasa de incidencia de los eventos adversos serios (SAE, por sus siglas en inglés) entre los grupos experimental y de placebo dentro de los 360 días después de toda la inoculación. La suma de rango de dos muestras independientes se utiliza para comparar el grado medio de las reacciones adversas en el grupo experimental y el grupo placebo.

En el análisis de los acontecimientos/reacciones adversos estratificados por síntomas y eventos adversos serios (SAE, por sus siglas en inglés), se utiliza la codificación MedDRA para llevar a cabo un análisis comparativo del nivel SOC y el nivel PT, respectivamente.

## 11 MONITOREO DE ENSAYOS CLÍNICOS

### 11.1 PATROCINADOR

El patrocinador debe establecer un sistema de gestión de calidad para los ensayos clínicos de vacunas y llevar a cabo la supervisión de todo el proceso, la auditoría y el control de riesgos de los ensayos, asegurándose de que la prueba cumple con los reglamentos, y los datos, registros e informes se ajustarán a los

requisitos de la BPC y otros reglamentos y programas. Antes de registrar a los sujetos in situ, asegurarse de que los investigadores y los monitores han dominado el plan clínico y todos los procedimientos pertinentes del ensayo, incluida la información sobre las vacunas para las pruebas, los procedimientos para obtener el consentimiento informado, los procedimientos para informar sobre las reacciones/eventos adversos, los procedimientos para completar los formularios electrónicos de notificación de casos (eCRF), etc.

## 11.2 INVESTIGADORES

La organización responsable establecerá un sistema perfecto de organización y gestión y un sistema de gestión de calidad para los ensayos clínicos de vacunas. Existe un mecanismo de gestión y medidas para prevenir y manejar las emergencias en los ensayos clínicos, un equipo de expertos para hacer frente a los acontecimientos adversos graves (SAE, por sus siglas en inglés) y capacidades técnicas para hacer frente a los acontecimientos adversos graves, y la cadena de frío de entrega y transporte y almacenamiento, que puede garantizar el almacenamiento y transporte seguros de las vacunas y las muestras para las pruebas.

El lugar donde se realice el ensayo clínico de la vacuna debe cumplir los requisitos reglamentarios locales, contar con un número relativamente fijo y suficiente de investigadores para el ensayo clínico, procedimientos operativos estándar relacionados con los ensayos clínicos de la vacuna, registros de capacitación y formación, y un servicio de canal verde para el tratamiento médico

de los eventos adversos serios (SAE, por sus siglas en inglés) en cooperación con las instituciones médicas locales. Según los diferentes procedimientos de vacunación y visita en los ensayos clínicos de vacunas, se establecerán zonas funcionales como la zona de recepción, la sala de consentimiento informado, la sala de examen físico y de investigación, la sala de recogida de muestras biológicas, la sala de vacunación, la sala de urgencias, la sala de observación médica, la sala de almacenamiento de vacunas, la sala de archivos, la sala de procesamiento y almacenamiento de muestras, el laboratorio de detección de casos, el lugar de almacenamiento temporal de desechos médicos, etc. Establezca un canal verde para los primeros auxilios, y el lugar del ensayo estará equipado con ambulancias, personal de rescate relacionado y artículos de primeros auxilios.

El deber de todos los investigadores será confirmado por los investigadores principales para asegurar que todos los investigadores que participen en este proyecto posean las calificaciones correspondientes, estén capacitados y autorizados, definan claramente sus respectivas tareas y dominen y apliquen los procedimientos operativos estándar pertinentes. Las instituciones e investigadores responsables del centro de ensayo deben llevar a cabo la capacitación pertinente en materia de BPC y tecnología de ensayos clínicos de vacunas y otras capacitaciones conexas, y disponer de registros de capacitación. El personal de apoyo tendrá registros de participación en la capacitación laboral correspondiente.

### **11.3 CAPACITACIÓN DEL PERSONAL**

Antes del comienzo del ensayo, los patrocinadores y los investigadores principales celebrarán una reunión, entrenando a los participantes. El contenido de la formación incluirá: breve plan de ensayos clínicos, procedimientos de ejecución de los ensayos, calendario, precauciones de operación, llenado de los datos de los ensayos, etc. Durante la prueba, si hay nuevos monitores o investigadores, deben ser entrenados por separado. Si el patrocinador o el investigador principal lo consideran necesario, pueden llevar a cabo una formación adicional. Debería haber registros de entrenamiento para cada entrenamiento.

### **11.4 MONITOREO**

De conformidad con el artículo 50 de los Principios rectores de la gestión de la calidad de los ensayos clínicos de vacunas, el patrocinador designará un número suficiente de monitores para supervisar todo el proceso de los ensayos clínicos. Los monitores deben tener formación académica y experiencia laboral en medicina, farmacia o disciplinas afines. El número de monitores designados por el patrocinador para los ensayos clínicos de la vacuna se determinará de acuerdo con la frecuencia de la supervisión de los ensayos y la complejidad del diseño del protocolo. El monitor llevará a cabo la inspección de los ensayos clínicos y presentará el informe de inspección de acuerdo con los requisitos del plan de inspección.

El monitor llevará a cabo la inspección de los ensayos clínicos y presentará el

informe de inspección de acuerdo con los requisitos del plan de inspección. Los monitores in situ se encargan de supervisar todo el proceso de los ensayos clínicos para garantizar que el contenido de los ensayos clínicos cumpla los requisitos de la ICH-BPC y los planes de los ensayos clínicos y se complete dentro de las expectativas.

## **11.5 SEGURIDAD DEL SUJETO**

### **11.5.1 Precauciones generales**

El ensayo clínico se llevará a cabo en Lima, Perú. Antes del inicio del ensayo, el patrocinador examinará estrictamente el centro de prueba de conformidad con los requisitos de las buenas prácticas de investigación clínica (GCP, por sus siglas en inglés), centrándose en si las instalaciones ambientales del centro de prueba cumplen los requisitos de las "Normas de gestión de vacunación" y los "Principios rectores de la gestión de la calidad de los ensayos clínicos de vacunas". Las instalaciones y el equipo de primeros auxilios de la sala de primeros auxilios deberán ser completos y eficaces, y los médicos de primeros auxilios tendrán las calificaciones y capacidades correspondientes, el centro de pruebas firmó un "Green Channel Agreement" (Acuerdo del Canal Verde) con el hospital local, el personal relacionado con las emergencias (médicos de emergencia, enfermeros de emergencia, conductores de ambulancias, etc.) está capacitado para estar cualificado y familiarizado con las rutas de transferencia y los procedimientos del hospital acordado, están en espera en el lugar del ensayo durante la vacunación. El sitio de prueba estará equipado con una ambulancia.

La ambulancia se estacionará en una posición fija para mantener el vehículo en buenas condiciones y en caso de emergencia, y estará bajo el mando y el traslado del equipo de respuesta de emergencia en cualquier momento. Durante el período de vacunación, el hospital del acuerdo hará los preparativos diarios para el personal médico, los instrumentos y el equipo, los medicamentos de primeros auxilios y los sitios de primeros auxilios para garantizar que los sujetos puedan recibir un tratamiento oportuno. El centro del ensayo formulará un plan de emergencia, estipulará las responsabilidades del personal, los números de contacto, las rutas de rescate y otras medidas para asegurar el manejo oportuno de los eventos adversos inesperados, y asegurará el contacto efectivo entre los sujetos y los investigadores para que cualquier evento adverso pueda ser reportado y manejado rápidamente.

#### **11.5.2 Medidas de prevención de riesgos relacionadas con COVID-19**

##### **(1) Examen del lugar de ensayo**

Desde diciembre de 2019, durante la pandemia "COVID-19", el Perú ha confirmado más de 400.000 pacientes. Durante el reclutamiento, el personal debe confirmar si hay nuevos casos de COVID-19 o casos sospechosos en la misma aldea/comunidad, investigando o preguntando a los voluntarios. Si la fiebre (temperatura axilar  $> 37.0$  °C), la tos seca, el cansancio, la obstrucción nasal, el goteo nasal, el dolor de garganta, la mialgia, la diarrea, la falta de aliento y la disnea se producirán en un futuro próximo.

(2) Reforzar la gestión y la protección personal de los sujetos durante el período de estudio.

El lugar de ensayo deberá desinfectarse estrictamente en cada área funcional de la investigación clínica de acuerdo con las regulaciones, y abrir regularmente las ventanas para la ventilación del aire. Aplicación estricta de zonas independientes y pasajes especiales, los receptores y su personal acompañante que esperan en zonas restringidas, para evitar el contacto con médicos, enfermeras y otro personal que no sea de investigación; Todas las zonas funcionales y los lugares públicos deben estar equipados con desinfectantes de manos y dispositivos de medición de la temperatura. Los receptores que entren en el lugar de la investigación clínica y el personal que los acompañe deben estar equipados con máscaras, desinfectarse las manos y medir su temperatura corporal.

Durante la primera dosis de inoculación, los investigadores in situ recordarán a los sujetos que refuercen su propia protección. Si se produce una pandemia de COVID-19 a nivel local, se proporcionará a los sujetos a tiempo los materiales de protección necesarios como máscaras, alcohol, etc., y se atraerá la atención sobre el estado de salud de los sujetos, especialmente los síntomas relacionados con COVID-19.

(3) Detección de COVID-19 RT-PCR

Los sujetos deben ser sometidos a una prueba de RT-PCR de COVID-19 antes

de la inoculación, Si la prueba es positiva, el sujeto no puede seguir participando en este estudio clínico. Los clínicos deben volver a preguntar a los sujetos en detalle si tienen fiebre, tos seca, fatiga y otros síntomas en un futuro próximo. Si los síntomas anteriores existen, los sujetos estarán en disposición de ir al hospital para el examen de TC de acuerdo con los requisitos de protección de COVID-19. Si los resultados del examen tienen características de imágenes de TC de COVID-19, se recogen muestras para su examen etiológico. Si no hay síntomas como fiebre, tos seca y fatiga, el sujeto debe ser aislado en su casa de acuerdo con los CDC locales según los requisitos del plan de prevención y control de COVID-19.

(4) Vigilancia del proceso de enfermedad de COVID-19.

La finalidad de la vigilancia de la infección por COVID-19 u otros coronavirus en los sujetos es encontrar a las personas con posibles riesgos de ADE o VED después de la inyección de la vacuna COVID-19, y tomar medidas oportunas de tratamiento e intervención para reducir el riesgo de agravamiento de la enfermedad de los pacientes.

El alcance de la responsabilidad del centro de investigación estará sujeto a la firma de un acuerdo de tratamiento médico con la institución médica secundaria local. Se establece un canal verde para que los sujetos reciban un tratamiento prioritario cuando vayan a ver a un médico por enfermedades causadas por la infección COVID-19. La unidad responsable en el lugar de la investigación informará a las instituciones médicas de la información sobre los sujetos con la

vacuna COVID-19, para ayudar a los médicos a juzgar correctamente el estado del paciente y los posibles riesgos. Además de recoger muestras de hisopos nasofaríngeos, líquido alveolar y suero de los sujetos para la detección etiológica de COVID-19, las instituciones médicas también necesitan recoger muestras de sangre para la detección del nivel de anticuerpos. Las unidades responsables y las instituciones médicas del lugar de la investigación deben prestar mucha atención al progreso de la condición del sujeto, y ponerse en contacto con las instituciones médicas o de pruebas superiores que tengan capacidad para probar IL-2, IL-6, IL-4, TNF, IFN y otras citoquinas, a fin de prepararse para la entrega de muestras y la realización de pruebas. Cuando el estado del sujeto progresa rápidamente y tiene tendencia a ADE o a VED, se recogen muestras de sangre y se envían a un hospital o institución que pueda llevar a cabo la prueba para ayudar a diagnosticar si existe ADE o VED.

Tras dar a conocer, si los sujetos del grupo experimental sufren de nuevo enfermedades causadas por COVID-19, y la enfermedad progresa rápidamente, lo que indica la alta probabilidad de ADE o VED. Se debe aconsejar a los médicos que adopten medidas de intervención inmunológica para evitar las tormentas inflamatorias, o que sean trasladados a un hospital superior a tiempo para evitar lesiones más graves debido a un tratamiento inadecuado.

(5) Vigilancia persistente y seguimiento de la seguridad a largo plazo de los anticuerpos contra el COVID-19

Según los requisitos del protocolo, se hace un seguimiento de los sujetos durante

un período de seguridad a largo plazo de 12 meses, durante el cual se recoge información sobre los efectos adversos graves, incluida la información sobre las enfermedades causadas por el COVID-19, mediante un seguimiento telefónico y un informe activo de los sujetos.

#### **11.5.3 Plan de ampliación de medidas tendientes a evitar el contagio por COVID-19 y la saturación del sistema de salud.**

**Población de estudio.** Se instruirá al personal del estudio para que explique detalladamente a los voluntarios que deben mantener las precauciones adecuadas para evitar el contagio, incluyendo la entrega de un tríptico informativo de las medidas oportunas (distanciamiento, higiene, uso de máscara y otras), señalando que no hay certeza de que las vacunas sean efectivas, y que una proporción de los participantes se vacunará con un agente inactivo. Además, se les instruirá sobre los síntomas compatibles con Covid-19, para asegurar el diagnóstico más temprano posible a través de contactos diarios. Finalmente, una vez diagnosticados, recibirán indicaciones y un manejo temprano y muy cercano para minimizar los riesgos de progresión de la enfermedad.

**Comunidad en General.** Si las vacunas son eficaces, como se esperaba, el estudio ayudará a reducir la transmisión al inmunizar a 4.000 personas.

CNBG enviará un lote adicional de 3200 dosis de vacuna para ser administrado voluntariamente al equipo de investigación y personal relacionado al estudio. Esto no se considera actividad de investigación y no se recolectarán datos con

propósitos de análisis. Por seguridad, el personal vacunado será observado por media hora post vacunación y tendrá un seguimiento de eventos adversos similar al descrito en el protocolo para los voluntarios de investigación.

#### **11.5.4 Manejo e información de eventos adversos graves**

La vigilancia y la notificación de los acontecimientos adversos en los ensayos clínicos de la vacuna se llevan a cabo conjuntamente por los sujetos, los investigadores de los acontecimientos adversos, los centros de ensayo y las instituciones responsables en diferentes puntos temporales de observación con diferentes etapas.

El patrocinador es el principal órgano encargado de supervisar, evaluar y comunicar la información de los eventos adversos serios (SAE, por sus siglas en inglés) de seguridad de los ensayos clínicos de la vacuna. Una persona será designada como administrador de la supervisión de la información sobre la seguridad de los ensayos clínicos y la presentación de informes sobre los eventos adversos serios (SAE, por sus siglas en inglés), y trabajará con los investigadores para establecer PNT para la supervisión de la información sobre la seguridad de los ensayos clínicos y la presentación de informes sobre las SAE, conocerá bien el estado más reciente de la información sobre la seguridad de todo el ensayo clínico y presentará oportunamente actualizaciones de los informes a todas las instituciones/investigadores de ensayos clínicos y a las autoridades reguladoras.

Si resulta difícil emitir un juicio sobre la correlación entre los eventos adversos

serios (SAE, por sus siglas en inglés) y la vacuna o hay dudas sobre el juicio, cuando sea necesario emitir un nuevo juicio, la reunión de expertos emitirá un juicio después de la argumentación.

(1) Medidas de tratamiento in situ

En el lugar del ensayo se establecerán planes de emergencia para el tratamiento de los eventos adversos serios (SAE, por sus siglas en inglés) en los ensayos clínicos y se capacitará a todo el personal pertinente. Si los sujetos muestran eventos adversos graves, los investigadores tomarán inmediatamente las medidas adecuadas para los sujetos y las registrarán. Los investigadores deben adoptar enfoques pertinentes para conocer a tiempo cualquier enfermedad/evento clínicamente significativo relacionado con la vacunación. De conformidad con los reglamentos nacionales pertinentes, los sujetos deben recibir a tiempo un tratamiento adecuado en los hospitales designados.

Los investigadores en el lugar del ensayo deben hacer un seguimiento de los eventos/reacciones adversas graves hasta que los síntomas desaparezcan o se estabilicen. El progreso y el resultado de todos los síntomas se registrarán en detalle, y todos los tratamientos farmacológicos y médicos se registrarán en cada seguimiento. Los investigadores deberán registrar con veracidad los eventos adversos graves en el formulario electrónico de notificación de casos (eCRF), que se evaluarán y discutirán en el informe final después de que se complete o se termine la prueba.

Durante todo el proceso de observación, si los sujetos sufren lesiones físicas causadas por reacciones adversas graves relacionadas con la vacunación, el patrocinador buscará un seguro de indemnización según lo acordado en la póliza del contrato.

(2) Procedimientos de notificación de sucesos adversos graves

① Procedimientos de reporte de los investigadores

En un evento adverso grave, esté o no relacionado con la vacuna en investigación, el investigador debe presentar el primer informe del "Formulario de Informe de Eventos Adversos Graves" al departamento de administración de medicamentos, al patrocinador y al comité de ética por fax, correo electrónico o sistema de EDC o entrega personal dentro de las 24 horas después de enterarse. Posteriormente, se presentará regularmente el informe de seguimiento del "Formulario de Informe de Eventos Adversos Graves" hasta el final del evento. Toda la información se comunica en el "Formulario de notificación de efectos adversos graves" en forma de informes escritos, incluida la descripción de las reacciones/eventos adversos, el tiempo y el tipo de inicio, la duración, la intensidad, la relación causal con la vacunación, los resultados, los métodos de tratamiento (tratamiento sintomático) y otros datos clínicos y de laboratorio pertinentes.

Al recibir el informe de los acontecimientos/reacciones adversas graves, el investigador, junto con el patrocinador, considerará exhaustivamente la duración,

el alcance, la intensidad, el resultado y los deseos del sujeto para decidir si éste debe seguir participando en la prueba o poner fin a la misma por adelantado.

(2) procedimiento de presentación de informes del patrocinador

Durante el ensayo clínico de los medicamentos, los patrocinadores deben informar rápidamente sobre las reacciones adversas graves e inesperadas (SUSAR) que estén definitivamente relacionadas o sean sospechosas de los medicamentos probados, en forma de informes de seguridad caso por caso, de acuerdo con las Normas y Procedimientos para la Comunicación Rápida de Datos de Seguridad durante el Ensayo Clínico de Medicamentos. Si el investigador y el patrocinador no pueden llegar a un acuerdo sobre el juicio de la relación causal entre los acontecimientos adversos y los fármacos, el juicio de cualquiera de las partes no puede excluir los relacionados con los fármacos de prueba, y el patrocinador también debe hacer un informe rápido.

En el caso de las SUSAR que sea fatal o que ponga en peligro la vida, el patrocinador debe reportarla tan pronto como sea posible después del primer conocimiento, pero no más de 7 días, y reportarla dentro de los siguientes 8 días para mejorar la información de seguimiento (Nota: el día en que el patrocinador se enteró por primera vez es el 0º día). En el caso de las SUSAR que no sea fatal o que no ponga en peligro la vida, el patrocinador deberá informar de ello lo antes posible después del primer conocimiento, pero no más de 15 días. Para obtener otra información sobre posibles riesgos graves para la seguridad, el patrocinador también debe informar al organismo nacional de evaluación de

medicamentos tan pronto como sea posible y, al mismo tiempo, emitir un juicio médico y científico sobre cada situación. Después del primer informe, el patrocinador seguirá rastreando las reacciones adversas graves y presentará oportunamente nueva información pertinente o cambios al informe anterior en forma de un informe de seguimiento. El plazo de presentación de informes será de 15 días a partir de la fecha de obtención de la nueva información.

#### **11.5.5 Resultado de los eventos adversos graves**

Los resultados de los eventos adversos graves incluyen: (1) Desaparición de los síntomas (secuelas); (2) Desaparición de los síntomas (sin secuelas); (3) Persistencia de los síntomas; (4) Muerte.

#### **11.6 GARANTÍA DE CUMPLIMIENTO DEL SUJETO**

- Según el protocolo del estudio clínico, preparar formularios de reclutamiento de voluntarios y formularios de consentimiento informado concisos, claros y bien organizados;
- Capacitar a los médicos en la explicación del consentimiento informado para que utilicen un lenguaje fácil de entender para comunicarse con los tutores voluntarios, a fin de que estén plenamente informados;
- Examinar a los sujetos en estricta conformidad con los criterios de inclusión y exclusión;
- El personal de seguimiento debe tener un alto sentido de responsabilidad y profesionalismo, y mejorar su capacidad de comunicación y afinidad mediante la capacitación. Durante el seguimiento de la seguridad, se adoptan medidas para garantizar el contacto efectivo entre los sujetos y el investigador,

para tratar las reacciones adversas encontradas a tiempo y para proporcionar a los sujetos la consulta de salud pertinente. Según el protocolo del estudio clínico, preparar formularios de reclutamiento de voluntarios y formularios de consentimiento informado concisos, claros y bien organizados.

- Después de que se producen los típicos síntomas de COVID-19, se tomará unos 20 ml de sangre venosa, se separará el suero en 24 horas y se dividirá en tres tubos (tubo A y tubo B para la prueba, cada tubo no es inferior a 0,5 ml, y el tubo C será de reserva). Al mismo tiempo, se incluyen citoquinas de prueba, inmunidad celular y otros elementos. El suero se almacena a 20 °C y menos (la prueba de anticuerpos se realiza para los sujetos de los casos confirmados y los casos sospechosos).
- Las muestras de suero se almacenarán a una temperatura de 20 °C o inferior, gestionadas por personal especial, y se establecerán archivos de almacenamiento de muestras y registros de temperatura y humedad

## **11.7 NORMAS DE GESTIÓN Y NUMERACIÓN DE LAS MUESTRAS DE SANGRE**

### **11.7.1 Gestión de las muestras de sangre**

Después de la inscripción, se tomarán alrededor de 4ml de sangre venosa de los sujetos, después de todo el tratamiento de la inmunización, se separa el suero dentro de las 24 horas y se divide en tres tubos (tubo A y tubo B para la prueba, cada tubo con no menos de 0,5 ml, y el tubo C de reserva), y se almacena a 20 °C y menos para la prueba de anticuerpos

Después de que se produjeron los típicos síntomas de COVID-19, se tomarán

unos 20 ml de sangre venosa, se separa el suero en 24 horas y se divide en tres tubos (tubo A y tubo B para la prueba, cada tubo con un contenido no menor a 0,5 ml, y el tubo C de reserva). Al mismo tiempo, se incluyen citoquinas de prueba, inmunidad celular y otros elementos. El suero se almacena en el sitio web 20 °C e inferior (la prueba de anticuerpos se realiza para los sujetos de los casos confirmados y los casos sospechosos).

Las muestras de suero se almacenarán a una temperatura de 20 °C o menos, gestionadas por personal especial, y se establecerán archivos de almacenamiento de muestras y registros de temperatura y humedad

#### **11.7.2 Reglas para la numeración de las muestras de sangre**

Antes de la primera dosis de inmunización: Estudio No. -0

Día 14 después de 2 dosis de inmunización: Estudio No. -1

Día 14 después del tratamiento completo de inmunización: Estudio No.-2

#### **11.8 GESTIÓN DE LAS VACUNAS**

La institución responsable de los ensayos clínicos de vacunas guiará al centro para formular un sistema de gestión de la vacuna bajo investigación, y la gestión de la recepción, el mantenimiento, la preparación, la recuperación, la devolución y la destrucción de la vacuna bajo investigación se ajustará a los requisitos de las leyes y reglamentos pertinentes. La institución responsable de los ensayos clínicos de vacunas y el centro designarán al personal que haya recibido BPC y

la capacitación pertinente para que se encargue de la gestión de las vacunas para los ensayos

**Transporte de vacunas:** Todo el proceso de gestión de las vacunas debe cumplir los requisitos de la cadena de frío, y debe haber condiciones de transporte y almacenamiento de las vacunas que cumplan los requisitos del protocolo. Durante el transporte de las vacunas, debe haber una hoja de transporte y control de la temperatura. Al llegar, se debe registrar el estado del embalaje y la temperatura de desembalaje. Después de que el receptor reciba las vacunas, la hoja de transporte debe ser firmada, enviada por fax o copiada al expedidor. Ambas partes deben guardar apropiadamente la hoja de transporte

**Almacenamiento, distribución y uso de vacunas:** Las vacunas para las pruebas deben mantenerse en una zona separada, guardadas bajo llave en un armario específico y administradas por personal especializado. El receptor de la vacuna debe verificar y registrar el número de lote, el período de caducidad y el estado de la entrega de las vacunas, establecer formularios de trabajo para la entrega, el registro, el uso y la recuperación de las vacunas, completarlos según sea necesario y conservarlos en los registros de trabajo

**Registros de entrega de vacunas:** el patrocinador proporcionará la vacuna de investigación, la vacuna de control y la hoja de entrega de vacunas, y el investigador verificará el nombre, el número de lote y la cantidad de la vacuna al recibir la vacuna.

**Documentos de registro y uso de vacunas:** el investigador establecerá documentos de registro y uso de vacunas, y distribuirá las vacunas en investigación y las vacunas de control según el número de grupos de observación.

Registro de recuperación de la vacuna: Las vacunas abandonadas, caducas y las restantes en este ensayo son devueltas al patrocinador. El patrocinador recibe las vacunas y verifica el número de lote y la cantidad de vacunas, completa el formulario de entrega de vacunas y realiza los registros pertinentes, que son firmados por el gestor de vacunas y los representantes del patrocinador.

No se utilizará la vacuna de investigación para aquellos que no sean sujetos de ensayos clínicos.

#### **11.9 CALIBRACIÓN Y NORMALIZACIÓN DE INSTRUMENTOS Y EQUIPO**

- El refrigerador debe estar calibrado y dentro del período de validez, y la temperatura debe ser monitoreada y registrada por lo menos tres días antes de su uso.
- Los instrumentos de medición, como los termómetros, estarán normalizados.
- La centrífuga funciona normalmente y está en el período de validez, y se registra el uso.
- La jeringa para vacunación y para la toma de muestras de sangre es una jeringa estéril desechable. El fabricante tiene una licencia de producción nacional. Anote el número de lote y el período de validez.

## 11.10 GESTIÓN DEL CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

### 11.10.1 Datos sin procesar

Los datos sin procesar deben incluir los datos demográficos del sujeto, los resultados de la investigación del historial médico, los resultados del examen físico, los registros de vacunación, los medicamentos concomitantes, los acontecimientos/reacciones adversos, su gestión y sus resultados. Toda la información debe tener registros originales. El investigador deberá guardarlos adecuadamente en una habitación especial. Los datos sin procesar deben archivarse en el sitio, que es la base para que los sujetos participen en los ensayos clínicos y la autenticidad e integridad de los datos.

El investigador debe realizar registros originales de forma cuidadosa, precisa y oportuna, y todos los datos originales recopilados deben registrarse el mismo día; es necesario completar el formulario con un bolígrafo de color negro para firmar. Los errores en la forma no serán alterados. En su lugar, se subrayará el contenido correcto, se completará el contenido correcto al lado y se marcará la fecha con una firma. Los registros originales incluirán los siguientes datos básicos:

Nombre del ensayo, código aleatorio del sujeto

Formulario de consentimiento informado

Datos demográficos

Criterios de inclusión/exclusión

Registros de vacunación

La fecha de seguimiento y la fecha en que los sujetos detuvieron la prueba.

Acontecimientos/reacciones adversas y su gestión y resultado

El tratamiento médico concomitante y otras vacunas

#### **11.10.2 Los formularios electrónicos de notificación de casos (eCRF) y las bases de datos electrónicas**

Todos los datos registrados en la base de datos del formulario electrónico de notificación de casos (eCRF) deben documentarse en los registros originales. El monitor del ensayo clínico autorizado por el patrocinador tiene derecho a consultar todos los datos del estudio en cualquier momento.

#### **11.10.3 Gestión y conservación de los datos de los ensayos clínicos**

Los datos de los ensayos clínicos se conservarán de acuerdo con los requisitos de la ICH-BPC, y el investigador conservará los datos de los ensayos clínicos durante al menos 10 años después de la finalización de los mismos.

(1) Una vez finalizado el ensayo, la carpeta de ensayos clínicos se clasificará según los requisitos de la ICH-BPC y se almacenará en el lugar del ensayo clínico respectivamente. Los datos entregados al patrocinador se clasificarán de acuerdo con los requisitos de este protocolo. Todas las partes harán registros de

la entrega de datos.

(2) La gestión del expediente se llevará a cabo de conformidad con los procedimientos operativos normalizados, y se hará el signo de identificación que incluya el nombre del proyecto, la fecha de terminación, el patrocinador y el período de conservación, con medidas de seguridad como la prevención de insectos, la prevención de la humedad, la prevención de incendios y la prevención de robos.

(3) La utilización y el acceso a los datos de este proyecto se limitan al personal pertinente de los proyectos de ensayos clínicos, al personal de los patrocinadores (incluido el supervisor del proyecto) y a los supervisores de los proyectos del NMPA (departamento local de administración de drogas). El investigador conservará los datos del ensayo clínico durante al menos 10 años después de la terminación del mismo, notificará al patrocinador después de la expiración, y nadie los manejará sin autorización antes de obtener una notificación por escrito del patrocinador.

#### **11.11 DOCUMENTOS PERTINENTES**

Recopilar y archivar según el Catálogo de Documentos de Preservación de Ensayos Clínicos del ICH-GCP

##### **11.11.1 Antes del ensayo clínico**

(1) Presentado al Comité de Ética para su aprobación

- Formulario de solicitud para el Comité de Ética
- Documento de aprobación de los ensayos clínicos (proporcionado por el patrocinador)
- Vacuna de investigación COA o Certificado de Liberación de Lotes de Productos Biológicos (Proporcionado por el patrocinador)
- Carta de encomienda del patrocinador (Proporcionada por el patrocinador)
- Protocolo del estudio clínico (firmado por el patrocinador y el grupo de estudio)
- Muestra de formulario de consentimiento informado (Patrocinador/Grupo de estudio)
- Muestra de anuncio de reclutamiento (patrocinador/grupo de estudio)
- IB (patrocinador)
- Muestra de formulario electrónico de notificación de casos (eCRF) (patrocinador/grupo de estudio)
- Formulario de contacto telefónico de seguimiento(grupo de estudio)
- Reanudación del PI (grupo de estudio)

Certificado de Aprobación del IRB; En cuádruplicado, uno para cada uno del Comité de Ética y el Grupo del estudio, y dos para el patrocinador

(2) Para el registro de la Administración de Alimentos y Fármacos (el patrocinador copiará y entregará el número de copias requerido)

- Documentos de aprobación pertinentes para los ensayos clínicos
- Vacuna de investigación COA o Certificado de Liberación de Lotes de Productos Biológicos
- Protocolo de estudio clínico (firmado)
- Certificado de aprobación del Comité de Ética (Grupo de estudio)
- Formulario de consentimiento informado (muestra)
- Curriculum del IP

(3) Contrato de prueba (Grupo de Estudio y patrocinador): por cuadruplicado, con el Grupo de Estudio y el patrocinador conservando cada uno dos copias

#### 11.11.2 Fin del Ensayo

(1) El investigador conservará:

- Lista de nombres de los sujetos inscritos
- Tabla de selección aleatoria
- Formulario de consentimiento informado (firmado)
- Formulario de contacto telefónico de seguimiento
- Formulario electrónico de notificación de casos (eCRF)
- Formulario de registro original
- Registro in situ de los datos originales
- Informe de la prueba de muestra
- Informe de análisis estadístico
- Informe resumido de los ensayos clínicos

(2) Carpeta de patrocinadores

El grupo de estudio proporcionará los datos de los ensayos clínicos de conformidad con las Medidas para la Administración del Registro de Medicamentos.

- Aprobación del Comité de Ética
- Muestra de formulario de consentimiento informado
- Información y calificaciones de las unidades de investigación clínica (licencia de práctica de las instituciones médicas, certificado de persona jurídica de las instituciones públicas, etc.)
- Curriculum del IP y autorización del investigador
- El protocolo de estudio del ensayo clínico, la revisión del protocolo y el documento de aprobación del comité de ética para la revisión
- Formulario de contacto telefónico de seguimiento.
- Formulario electrónico de notificación de casos (eCRF)
- Vacuna de investigación COA o Certificado de Liberación de Lotes de Productos Biológicos para Prueba
- El prospecto de las vacunas
- Certificado de Calificación de Laboratorio y Control de Calidad (Unidad de Servicio Técnico)
- Lista de inclusión del sujeto
- Formulario de Informe de Eventos Adversos Graves e Información Relevante

- Informe de la prueba de suero
- Plan de análisis estadístico
- Informe de análisis estadístico

Informe resumido de los ensayos clínicos

### **11.11.3 Acuerdo e informe del ensayo clínico**

Las responsabilidades asumidas por todas las partes en el ensayo clínico se estipularán en el acuerdo, que entrará en vigor después de ser firmado y sellado por todas las partes interesadas. El Acuerdo se hará por cuadruplicado, con el patrocinador y el Grupo de Investigación teniendo dos copias cada uno.

Informe clínico resumido: 6 copias, 2 copias guardadas por el investigador y 4 copias guardadas por el patrocinador para solicitar un nuevo certificado de droga y una licencia de aprobación.

## **12 COMITÉ DE ÉTICA**

### **12.1 REVISIÓN Y APROBACIÓN**

El protocolo del estudio clínico debe ser aprobado por el comité de ética local. El IP presenta el protocolo clínico y todos los documentos adicionales necesarios al Comité de Ética (por favor, consulte los requisitos específicos del Comité de Ética local para obtener una lista de documentos específicos). Después de que el Comité de Ética revisa y acuerda, proporciona un certificado de aprobación del Comité de Ética.

## **12.2 Aplicación de la supervisión in situ**

Durante todo el proceso del ensayo, el comité de ética supervisará si existen problemas éticos que perjudiquen a los sujetos y si éstos reciben tratamiento, compensación y las medidas correspondientes cuando se vean perjudicados por el ensayo, y evaluará el grado de riesgo que corren los sujetos.

### **12.2.1 Formulario de consentimiento informado y consentimiento informado**

Si el método de selección de los sujetos y la información pertinente proporcionada a los sujetos son completos y fáciles de comprender; Si el método para obtener el consentimiento informado es apropiado. Durante todo el proceso de la prueba, el comité de ética revisará regularmente el progreso de la prueba y evaluará los riesgos y beneficios a los sujetos.

### **12.2.2 Confidencialidad**

Asegurarse de que la información personal de los sujetos no se revele en las condiciones de las pruebas, la recogida de muestras biológicas, la presentación de informes y la publicación, etc. En la muestra de sangre sólo se registran el código del sujeto, el número de la muestra de sangre, el tiempo de recogida de la sangre y el índice de la prueba. Está estrictamente limitado a los evaluadores principales obtener copias electrónicas o escritas.

### **12.2.3 Peligros potenciales y minimización de riesgos**

Si se identifican reacciones adversas relacionadas con la vacunación (absceso

en el lugar de la vacunación y erupción cutánea después de la vacunación), deben tratarse a tiempo de acuerdo con los reglamentos pertinentes. En caso de un incidente que ponga en peligro la vida, se debe tomar medidas de escolta inmediata al hospital para el tratamiento y la presentación de informes

Existen medidas para garantizar que, bajo una estricta supervisión, personal médico capacitado y experimentado tome muestra de sangre venosa de conformidad con los procedimientos prescritos para reducir al mínimo el dolor que experimenta la persona cuya muestra de sangre se recoge (incluido el dolor y la infección local en el lugar de la venopunción con poca probabilidad).

### **13. PROCEDIMIENTOS DE COMUNICACIÓN Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS**

Inmediatamente después del análisis con el que se cierra el seguimiento comparativo entre grupos, ya sea un análisis intermedio o el análisis final, se comunicará el resultado del estudio a los niveles correspondientes, incluyendo el comité de ética, autoridades reguladoras y vínculos con autoridades gubernamentales. Los resultados también se reflejarán en artículos que se enviarán a revistas biomédicas.

### **14. ACCESO POST-ESTUDIO**

**Población de estudio.** Inmediatamente después del análisis que cierra el seguimiento comparativo entre grupos, ya sea un análisis intermedio o el análisis final, si una o más de las intervenciones demuestran un efecto protector

adecuado contra la infección por SARS-CoV-2 o para prevenir la enfermedad grave. Participantes que tienen que hayan sido asignados al azar al grupo o grupos menos efectivos tendrán la oportunidad de vacunarse con el producto más efectivo, sin costo alguno.

**Comunidad en General.** Si se demuestra la eficacia de alguna de las dos vacunas probadas, CNBG negociará con el gobierno peruano de buena fe el suministro de vacunas para cubrir un sector de la población, con el ánimo de ponerlas a disposición en nuestro país.

## 15. REFERENCIAS

- [1] Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J et al: Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. (Composición del Genoma y Divergencia del Nuevo Coronavirus (2019-nCoV) Originario de China). Cell Host Microbe 2020 (Célula Huésped Microbio 2020).
- [2] Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW et al: A family cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. (Un grupo familiar de neumonía asociado con el nuevo coronavirus 2019 que indica la transmisión de persona a persona: un estudio de un grupo familiar). Lancet 2020, 395 (10223): 514-523.

- [3] Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY et al: Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia (Dinámica de Transmisión Temprana en Wuhan, China, de la Nueva Neumonía Infectada por Coronavirus.) N Engl J Med 2020.
- [4] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS: Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020. (La estructura crio-EM del pico 2019-nCoV en la conformación de la prefusión. Ciencia 2020.)
- [5] Oficina General del Consejo Nacional de Salud. SARS-CoV-2 Pneumonia Prevention and Control Program (7th Edition) (Programa de Prevención y Control de Neumonía SARS-CoV-2 (7ª edición)) 2020.
- [6] Ababneh M, Alrishdeh M, Khalifeh M: Recombinant adenovirus vaccine encoding the spike 1 subunit of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus elicits strong humoral and cellular immune responses in mice (La vacuna recombinante de adenovirus que codifica la subunidad de la punta 1 del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio Coronavirus provoca fuertes respuestas inmunes humorales y celulares en ratones). Vet World 2019, 12 (10): 1554-1562.
- [7] "Guiding Principles for Quality Management of Vaccine Clinical Trials (Tentative)", National Medical Products Administration, Food and Drug Administration, Pharmaceutical Administration [2013] No.228, October 31, 2013 ("Principios rectores para la gestión de la calidad de los ensayos clínicos de

vacunas (provisional)", Administración Nacional de Productos Médicos, Administración de Alimentos y Fármacos, Administración Farmacéutica [2013] No.228, 31 de octubre de 2013)

[8] "Regulations on the Administration of Qualification Accreditation of One-time Vaccine Clinical Trial Site", National Medical Products Administration, Food and Drug Administration, Pharmaceuticals Administration [2013] No.248, December 10, 2013 ("Reglamento sobre la administración de la acreditación de la calificación del sitio de ensayos clínicos de vacuna única", Administración Nacional de Productos Médicos, Administración de Alimentos y Fármacos, Administración de Productos Farmacéuticos [2013] No.248, 10 de diciembre de 2013).

[9] Provisions on the Administration of Reporting Serious Adverse Events in Vaccine Clinical Trials (Tentative), National Medical Products Administration, No.6 [2014] of the Food and Drug Administration, January 17, 2014 (Disposiciones sobre la administración de informes de eventos adversos graves en ensayos clínicos de vacunas (provisional), Administración Nacional de Productos Médicos, No.6 [2014] de la Administración de Alimentos y Fármacos, 17 de enero de 2014)

[10] Good Clinical Practice (GCP), National Medical Products Administration, 2003 (Buenas Prácticas Clínicas (BPC), Administración Nacional de Productos Médicos, 2003)

[11] Measures for Identification of Abnormal Reactions to Vaccination: Ministry of Health, Ministry of Health Decree No.60, July 17, 2008 (Medidas para la identificación de reacciones anormales a la vacunación: Ministerio de Salud, Decreto del Ministerio de Salud No.60, 17 de julio de 2008)

[12] Standards and Procedures for Rapid Reporting of Safety Data during Drug Clinical Trials, Drug Evaluation Center, April 27, 2018 (Estándares y procedimientos para el reporte rápido de datos de seguridad durante ensayos clínicos de drogas, Centro de Evaluación de Drogas, 27 de abril de 2018)

[13] "Guidelines for Classification Standards of Adverse Events in Clinical Trials of Preventive Vaccines" Circular No.102 of 2019 ("Directrices para las normas de clasificación de los acontecimientos adversos en los ensayos clínicos de las vacunas preventivas" Circular No.102 de 2019)

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PERSONAS CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL**

TÍTULO	"Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo paralelo para evaluar la seguridad y eficacia protectora de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 en la población sana de 18 años o más, en Perú"
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Dr. Germán Málaga
INSTITUCIÓN	<b>Universidad Peruana Cayetano Heredia (Centro de Estudios Clínicos-UPCH)</b>
PATROCINADOR	Universidad Peruana Cayetano Heredia

**Invitación a pacientes con discapacidad intelectual para participar en un estudio de investigación que evalúa la eficacia y la seguridad de una vacuna candidata contra la enfermedad del coronavirus (COVID-19)**

**HOJA INFORMATIVA****INTRODUCCIÓN**

Lo invitamos a participar de este estudio realizado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, para saber si la vacuna contra el Covid-19 que estamos probando puede funcionar y no causa daños en las personas. Usted es una persona sana, por eso lo estamos invitando a este estudio.

La infección por el coronavirus Covid 19, en la mayoría de las personas no causa molestias, pero en algunos puede causar como un resfriado y en unos pocos causa daño en los pulmones (en su pecho) e incluso la muerte.

Actualmente no existe una vacuna para esta enfermedad.

Queremos que lea este documento o que su familiar o acompañante le explique los detalles de su participación en este estudio. Usted puede hacer todas las preguntas que no entienda en cualquier momento.

Esto es voluntario y si no quiere participar, esto no le causará ningún problema con su atención médica.

Si decide participar, usted deberá firmar o poner la huella de su dedo en este documento.

Le daremos una copia de este documento a usted y su familiar y/o acompañante

**¿DE QUÉ TRATA EL ESTUDIO?**

Estamos haciendo este estudio para saber si la vacuna que estamos probando puede proteger a las personas del COVID y es segura para las personas que la usan.

En este estudio participarán 12,000 personas. Antes eran solo 6,000.

Usted puede recibir una de las siguientes opciones:

- Vacuna candidata 1.
- Vacuna candidata 2.
- Una inyección que **no contiene la vacuna**

Esta vacuna se aplicará en el consultorio y no va a ser hospitalizado.

Después de la vacuna, nosotros lo observaremos por un año.

Después de recibir la inyección usted deberá seguir tomando todas las medidas de protección para evitar



contagio por coronavirus. Esta es una vacuna experimental y no sabemos si funcionará.

Los 6,000 nuevos participantes serán personas que tienen más posibilidad de contagio por coronavirus, es decir, personas que trabajan atendiendo al público (policías, vigilantes, trabajadores de hospitales, choferes, repartidores, vendedores, trabajadores de limpieza, miembros del club de madres y comedores populares, trabajadores de fábricas).

#### **¿CÓMO PODRÉ INSCRIBIRME COMO VOLUNTARIO EN ESTE SEGUNDO GRUPO?**

Para participar en este segundo grupo lo hemos llamado por teléfono porque la institución donde usted trabaja o a la cual pertenece nos dio su número.

La idea es ayudarlo a sacar una cita para que pueda participar en la investigación, solo si usted lo desea. De ser así, tendremos que asegurarnos que usted ha entendido los detalles del estudio. Luego, deberá firmar este formato de consentimiento informado y será examinado por un médico, en la institución a la que pertenece o en el centro de investigación. Se le tomará una muestra de sangre del dedo de su mano para hacerle una prueba rápida. Si decide ir al centro de investigación, le pondremos una movilidad de ida y vuelta, con todas las medidas de seguridad para cuidar su salud.

En el centro de investigación le tomarán una muestra de sangre (cantidad como de una cucharadita de té), otra de la nariz y garganta (hisopado), será vacunado y luego descansará media hora para asegurarnos de que esté bien.

Deberá volver 3 semanas después para una nueva vacunación, siempre y cuando no haya algún motivo que por su seguridad, lo excluya. También para hacerle otro hisopado y tomarle más muestras de sangre para saber cómo se va defendiendo su cuerpo después de la vacuna. En caso no pueda acudir para las tomas de muestra, podríamos ir a su casa o a su trabajo para completarlas.

#### **¿QUIÉNES PUEDEN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN? (CRITERIOS DE INCLUSIÓN)**

Para formar parte de este estudio:

- Debe estar sano y tener 18 años o más.
- Un médico debe confirmar que está bien de salud.
- Si es mujer y puede quedar embarazada deberá usar un método anticonceptivo en los primeros 3 meses del estudio.
- Le pediremos completar todos los pasos del estudio
- Usted debe poder
  - comprender qué haremos en la investigación
  - dar su permiso para participar (consentimiento informado)
  - firmar o poner la huella de su dedo sin que sea obligado, en este documento
  - cumplir con los requisitos del estudio.

#### **¿QUIÉNES NO PUEDEN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN? (CRITERIOS DE EXCLUSIÓN)**

Si hay alguna palabra que no entienda por favor pregunte al personal del estudio. El médico le ayudará a saber si usted tiene algo de lo que dice abajo.

**Usted no podrá participar en este estudio si tiene lo siguiente:**

1. Fiebre, tos seca, cansancio (fatiga), nariz tupidada (congestión nasal), moco (secreción nasal), dolor de garganta, dolor de cuerpo (muscular), diarrea, falta de aire ahora o en las últimas dos semanas.
2. Ha tenido un problema de la respiración.
3. Fiebre antes de la vacunación
4. Alguna vez ha tenido reacción de alergia muy fuerte (Historia de reacciones alérgicas graves).



5. Ha tenido usted o su familia ataques (antecedentes de convulsiones, epilepsia), enfermedad en su cabeza (encefalopatía) o enfermedad mental.
6. Algun daño de nacimiento (Malformaciones congénitas o trastornos del desarrollo, defectos genéticos), desnutrición grave, etc.
7. Enfermedades del hígado o del riñón.
8. Presión alta mayor que 150 (sistólica) o 90 (diastólica) mm Hg.
9. Diabetes complicada, cáncer, otras enfermedades importantes.
10. Las defensas bajas (Inmunodeficiencia)
11. Enfermedades graves de la respiración, las enfermedades graves del corazón (cardiovasculares graves), las enfermedades del hígado y del riñón y tumores malignos.
12. Problemas de la sangre (de coagulación).
13. Tuberculosis en tratamiento.
14. Tratamiento que baja las defensas (inmunoterapia).
15. Si ha recibido alguna otra vacuna en las últimas semanas.
16. Si ha recibido sangre en los últimos 3 meses.
17. Recibió otra medicina de investigación en los últimos 6 meses.
18. Algún otro caso por el que el investigador crea que es peligroso que participe en el estudio.

**Si ya recibió la primera dosis, usted no podrá recibir la segunda dosis si tiene lo siguiente:**

1. Quedó embarazada.
2. Fiebre alta
3. Hisopado positivo el día de la primera vacuna.
4. Reacción de alergia muy fuerte (alérgica severa).
5. Reacciones muy fuertes (adversas graves) debido a la vacuna.
6. Si ya no es necesario que reciba la segunda dosis

#### **¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO?**

Primero deberá firmar este formato y recibir una copia  
O deberá dar su permiso hablado, como se le explicó al comienzo.

Luego:

- Un médico lo examinará
- Se le tomará una prueba para ver si tiene o no COVID, con un hisopo que entra a la nariz y la garganta.
- Se le sacará sangre del brazo, como dos cucharaditas de té.
- Si podría estar embarazada, se le pedirá orina para descartar el embarazo
- Se le vacunará en el hombro. Usted puede recibir la vacuna o la inyección que no tiene a vacuna. Esto no lo sabremos ni usted ni nosotros y es como un sorteo.
- Usted se quedará aquí, en el centro media hora para asegurarnos que esté bien.
- Lo llamaremos por teléfono todos los días para preguntarle si está bien, durante un año.
- Si nos da permiso, pondremos en su celular una aplicación para que nos comuniquemos más rápido y fácil: nos puede avisar si está bien y no quiere que lo llamemos ese día o la aplicación le avisará si no lo hemos llamado un día o nos podrá llamar directamente de esa manera.
- La segunda vacuna se le pondrá de la misma manera después de tres semanas, siempre que no haya algún motivo que lo excluya (ver líneas arriba).
- Se le sacará sangre, como dos cucharaditas de té, a todos los participantes, 2 semanas después de la segunda vacuna.
- A un grupo de 1,200 participantes se les sacará la misma cantidad de sangre 4 semanas y 6 meses después de la segunda vacuna.
- Al final del estudio, a todos los participantes se les sacará sangre, como dos cucharaditas de té, para asegurarnos que se encuentra bien.



- La muestra con hisopo en la nariz y garganta se repetirá 2 semanas después de la segunda vacuna.

Usted puede llamarnos por teléfono y comunicarse con nosotros en cualquier momento del día para avisar de cualquier molestia que pueda tener.

Si presenta fiebre (temperatura mayor a 38 grados) que no baja con medicina o le falta el aire o tiene dificultad para respirar o se siente desorientado o confundido, tiene dolor en el pecho o ve que sus labios se han vuelto de color azul, deberá ir muy rápido al hospital.

#### **¿CUÁLES SON LOS RIESGOS E INCOMODIDADES?**

Usted puede tener algunas molestias después de la inyección.

##### **En el lugar de la inyección:**

- Dolor
- Endurecimiento
- Hinchazón
- Sarpullido
- Enrojecimiento
- Picazón

##### **En general:**

- Fiebre
- Diarrea
- Estreñimiento
- Dificultad para pasar alimentos
- Pérdida del apetito
- Vómitos
- Náuseas
- Dolor muscular en lugares de no vacunación
- Dolor en las articulaciones
- Dolor de cabeza
- Tos
- Dificultad para respirar
- Picazón en la piel, en lugares de no vacunación
- Anomalías (cambios) en la piel y mucosas
- Reacciones a la vacuna (alérgicas agudas)
- Fatiga/cansancio.

Si tiene alguna de las molestias de arriba, llámenos pronto. El médico del estudio le indicará medicina para ayudarlo a calmarlas.

Si las molestias duran más de un día, por favor venga al centro donde fue vacunado para ser examinado. Nosotros le devolveremos 50 soles por los gastos de venir y nos encargaremos de su cuidado médico sin que le cueste.

##### **Durante la toma de muestra de sangre:**

Usted podrá sentir dolor a manera de un pequeño piquete. Además, la zona de la hincada se puede poner morada; para que no pase deberá seguir la instrucción de la persona que le tomó la muestra, presionando firme con un algodón en esa zona.

##### **Durante el hisopado para la prueba molecular:**

versión 1.1 – 4 de octubre del 2020

(4/7)



La muestra se toma del fondo de la nariz y de la garganta, por lo que sentir algo de dolor, pero sobre todo sensación de querer estornudar, toser o lagrimear. Esta molestia es pasajera.

**EMBARAZO**

Si usted es mujer y puede quedar embarazada, antes de recibir cada dosis de vacuna se le pedirá orina para descartar embarazo y usted no pagará por la prueba. Si usted es mujer y puede quedar embarazada necesitará usar métodos anticonceptivos. La vacuna podría hacer daño al bebé antes de nacer. Nosotros le daremos gratis estos métodos anticonceptivos.

Si usted queda embarazada durante los tres meses después de la vacunación, se le hará un seguimiento hasta el nacimiento. Y se hará seguimiento a su bebé hasta los seis meses, por razones de seguridad.

Si usted es varón y su pareja quedara embarazada durante los tres meses después de la vacunación, su pareja deberá firmar el consentimiento informado para pareja embarazada para evaluarla por seguridad.

**¿MI PARTICIPACIÓN TIENE UN COSTO?**

No. Usted no gastará nada por participar en este estudio.

Si usted sufre algún daño a causa de la vacuna o de algún procedimiento, el tratamiento será pagado por el estudio.

Si tiene una molestia de salud y el médico le pide que vaya al centro de investigación, se le dará 50 soles para cubrir su gasto.

Si usted forma parte del nuevo grupo de 6,000 participantes y por su trabajo debe hacer fuerza con los brazos, se le dará 60 soles para que si su jefe le autoriza, pueda descansar un día después de cada vacuna.

**¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS?**

Usted estará ayudando a conocer más de la enfermedad del COVID-19

Si la vacuna funciona, podría estar en el grupo que es protegido por la vacuna.

Si la vacuna funciona y recibió la inyección que no tuvo la vacuna, será vacunado antes que las personas que no están participando.

Al ser llamado cada día, si usted se infecta con COVID-19, lo sabremos rápidamente.

No se le dará dinero por participar en este estudio.

**¿EXISTEN OTRAS VACUNAS PARA COVID-19?**

No, actualmente no existe ninguna vacuna a la venta o para colocación en las postas u hospitales, para el COVID

**¿ALGUIEN PODRÁ SABER QUE YO PARTICIPO EN ESTE ESTUDIO?**

Nosotros no daremos sus nombres a nadie fuera del estudio.

**¿PODRÍA SER RETIRADO DEL ESTUDIO?**

Usted puede ser sacado del estudio si llegara a tener alguna molestia (signo/sintoma) que sea un peligro para usted si continúa en el estudio.

**¿SE PODRÍA DETENER EL ESTUDIO ANTES DE TERMINAR?**

Sí, por las siguientes razones:

- 1) Si ocurren muchas molestias den los participantes (efectos adversos);



- 2) Si estas molestias (efectos adversos) ocurren más en uno de los grupos;
- 3) Si hay muy pocos participantes;
- 4) Si se descubre antes que acabe el estudio, que la vacuna funciona;
- 5) Si salen nuevos datos médicos que hagan que ya no se necesite este estudio.

#### **PREGUNTAS**

**Si después usted tiene alguna pregunta sobre este estudio, por favor contacte al investigador principal Dr. Germán Málaga (Teléfono 24 horas 992768300).**

Si usted tiene alguna pregunta sobre los aspectos éticos de este estudio, o si usted piensa que ha sido perjudicado o no se le ha tratado justamente, por favor contacte al Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la evaluación y supervisión éticas de los Ensayos Clínicos de la enfermedad COVID-19 (CNTEI-COVID-19). Puede comunicarse al correo electrónico: [comite\\_etica\\_covid19@ins.gob.pe](mailto:comite_etica_covid19@ins.gob.pe) y/o con el Dr. Aldo Vivar, presidente del CNTEI-COVID-19, al teléfono: 992705648.

Si además, usted piensa que sus derechos no son respetados o tiene que hacer alguna denuncia, puede contactarse también con la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud (INS), entidad que supervisa esta investigación, a través del teléfono 7481111 anexo 2191, o escribir un correo electrónico a [consultaensayos@ins.gob.pe](mailto:consultaensayos@ins.gob.pe), o enviar una carta a Mesa de Partes del INS; o ir en persona a las oficinas que están en la siguiente dirección: Cápac Yupanqui 100, Jesús María, Lima.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Le recordamos que su participación en este estudio es completamente VOLUNTARIA. No está obligado a participar. Usted puede decir que no participará en el estudio o puede retirarse cuando quiera sin perder los beneficios que le corresponden.

#### **CONSENTIMIENTO**

Yo he leído/me han leído con calma el formato de consentimiento informado, me han informado sobre lo que busca este estudio, los pasos o procedimientos a seguir, los riesgos e incomodidades que me puede dar la vacuna, lo que se espera de mí y mis derechos.

Además, se me ha dado la oportunidad de conversar, de hacer preguntas y me han respondido cada una de ellas. Por medio de este documento, acepto voluntariamente participar en este estudio, comprendiendo que si deseo me puedo retirar en cualquier momento sin ser perjudicada(o) en mi cuidado médico habitual luego de ello.

Recibiré una copia del consentimiento informado, con fecha, hora y con las firmas.



**FIRMAS:****Para el participante:**

_____	_____	_____
Nombre del participante	Firma	Fecha/Hora

**Para el representante legal (si corresponde)**

_____	_____	_____
Nombre del Representante Legal	Firma	Fecha/Hora

**Para el testigo (si corresponde)**

He sido testigo de la lectura exacta del formato de consentimiento informado para el potencial sujeto de investigación y éste ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el sujeto ha dado su consentimiento libremente.

_____	_____	_____
Nombre del testigo (Si el participante es iletrado)	Firma	Fecha/Hora

**Para el investigador:**

Le he explicado este proyecto al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que él comprende la información escrita en este documento y accede a participar de manera voluntaria.

_____	_____	_____
Nombre del investigador	Firma	Fecha/Hora



**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PERSONAS CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL**

<b>TÍTULO</b>	"Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo paralelo para evaluar la seguridad y eficacia protectora de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 en la población sana de 18 años o más, en Perú"
<b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b>	Dr. Germán Málaga
<b>INSTITUCIÓN</b>	<b>Universidad Peruana Cayetano Heredia (Centro de Estudios Clínicos-UPCH)</b>
<b>PATROCINADOR</b>	Universidad Peruana Cayetano Heredia

**Invitación a pacientes con discapacidad intelectual para participar en un estudio de investigación que evalúa la eficacia y la seguridad de una vacuna candidata contra la enfermedad del coronavirus (COVID-19)**

**HOJA INFORMATIVA****INTRODUCCIÓN**

Lo invitamos a participar de este estudio realizado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, para saber si la vacuna contra el Covid-19 que estamos probando puede funcionar y no causa daños en las personas. Usted es una persona sana, por eso lo estamos invitando a este estudio.

La infección por el coronavirus Covid 19, en la mayoría de las personas no causa molestias, pero en algunos puede causar como un resfriado y en unos pocos causa daño en los pulmones (en su pecho) e incluso la muerte.

Actualmente no existe una vacuna para esta enfermedad.

Queremos que lea este documento o que su familiar o acompañante le explique los detalles de su participación en este estudio. Usted puede hacer todas las preguntas que no entienda en cualquier momento.

Esto es voluntario y si no quiere participar, esto no le causará ningún problema con su atención médica.

Si decide participar, usted deberá firmar o poner la huella de su dedo en este documento.

Le daremos una copia de este documento a usted y su familiar y/o acompañante

**¿DE QUÉ TRATA EL ESTUDIO?**

Estamos haciendo este estudio para saber si la vacuna que estamos probando puede proteger a las personas del COVID y es segura para las personas que la usan.

En este estudio participarán 6,000 personas

Usted puede recibir una de las siguientes opciones

- Vacuna candidata 1.
- Vacuna candidata 2.
- Una inyección que **no contiene la vacuna**

Esta vacuna se aplicará en el consultorio y no va a ser hospitalizado.  
Después de la vacuna, nosotros lo observaremos por un año.

versión 1.0 - 17 de Agosto del 2020

(1/6)



**¿QUIÉNES PUEDEN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN? (CRITERIOS DE INCLUSIÓN)**

Para formar parte de este estudio:

- Debe estar sano y tener 18 años o más.
- Un médico debe confirmar que está bien de salud.
- Si es mujer y puede quedar embarazada deberá usar un método anticonceptivo en los primeros 3 meses del estudio.
- Le pediremos completar todos los pasos del estudio
- Usted debe poder
  - comprender qué haremos en la investigación
  - dar su permiso para participar (consentimiento informado)
  - firmar o poner la huella de su dedo sin que sea obligado, en este documento
  - cumplir con los requisitos del estudio.

**¿QUIÉNES NO PUEDEN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN? (CRITERIOS DE EXCLUSIÓN)**

Si hay alguna palabra que no entienda por favor pregunte al personal del estudio. El médico le ayudará a saber si usted tiene algo de lo que dice abajo.

**Usted no podrá participar en este estudio si tiene lo siguiente:**

1. Fiebre, tos seca, cansancio (fatiga), nariz tupida (congestión nasal), moco (secreción nasal), dolor de garganta, dolor de cuerpo (muscular), diarrea, falta de aire ahora o en las últimas dos semanas.
2. Ha tenido un problema de la respiración.
3. Fiebre antes de la vacunación
4. Alguna vez ha tenido reacción de alergia muy fuerte (Historia de reacciones alérgicas graves).
5. Ha tenido usted o su familia ataques (antecedentes de convulsiones, epilepsia), enfermedad en su cabeza (encefalopatía) o enfermedad mental.
6. Algún daño de nacimiento (Malformaciones congénitas o trastornos del desarrollo, defectos genéticos), desnutrición grave, etc.
7. Enfermedades del hígado o del riñón,
8. Diabetes complicada, cáncer, otras enfermedades importantes.
9. Las defensas bajas (Inmunodeficiencia)
10. Enfermedades graves de la respiración, las enfermedades graves del corazón (cardiovasculares graves), las enfermedades del hígado y del riñón y tumores malignos.
10. Problemas de la sangre (de coagulación).
11. Tuberculosis en tratamiento.
12. Tratamiento que baja las defensas (inmunoterapia).
13. Si ha recibido alguna otra vacuna en las últimas semanas.
14. Si ha recibido sangre en los últimos 3 meses.
15. Recibió otra medicina de investigación en los últimos 6 meses.
16. Algún otro caso por el que el investigador crea que es peligroso que participe en el estudio.

**Si ya recibió la primera dosis, usted no podrá recibir la segunda dosis si tiene lo siguiente:**

1. Quedó embarazada.
2. Fiebre alta
3. Reacción de alergia muy fuerte (alérgica severa).
4. Reacciones muy fuertes (adversas graves) debido a la vacuna.
4. Si ya no es necesario que reciba la segunda dosis

**¿QUÉ DEBO HACER PARA PARTICIPAR?**

Primero deberá firmar este formato y recibir una copia

versión 1.0 - 17 de Agosto del 2020

(2/6)



O deberá dar su permiso hablado, como se le explicó al comienzo.

Luego:

- Un médico lo examinará
- Se le tomará una prueba para ver si tiene o no COVID, con un hisopo que entra a la nariz y la garganta.
- Se le sacará sangre del brazo, como dos cucharaditas de té.
- Si podría estar embarazada, se le pedirá orina para descartar el embarazo
- Se le vacunará en el hombro. Usted puede recibir la vacuna o la inyección que no tiene a vacuna. Esto no lo sabremos ni usted ni nosotros y es como un sorteo.
- Usted se quedará aquí, en el centro media hora para asegurarnos que esté bien.
- Lo llamaremos por teléfono todos los días para preguntarle si está bien, durante un año.
- Si nos da permiso, pondremos en su celular una aplicación para que nos comuniquemos más rápido y fácil: nos puede avisar si está bien y no quiere que lo llamemos ese día o la aplicación le avisará si no lo hemos llamado un día o nos podrá llamar directamente de esa manera.
- La segunda vacuna se le pondrá de la misma manera después de tres semanas.
- Al final del estudio, a todos los participantes se les sacará sangre, como dos cucharaditas de té, para asegurarnos que se encuentra bien.

Usted puede llamarnos por teléfono y comunicarse con nosotros en cualquier momento del día para avisar de cualquier molestia que pueda tener.

Si presenta fiebre (temperatura mayor a 38 grados) que no baja con medicina o le falta el aire o tiene dificultad para respirar o se siente desorientado o confundido, tiene dolor en el pecho o ve que sus labios se han vuelto de color azul, deberá ir muy rápido al hospital.

#### **¿CUÁLES SON LOS RIESGOS E INCOMODIDADES?**

Usted puede tener algunas molestias después de la inyección.

##### **En el lugar de la inyección:**

- Dolor
- Endurecimiento
- Hinchazón
- Sarpullido
- Enrojecimiento
- Picazón

##### **En general:**

- Fiebre
- Diarrea
- Estreñimiento
- Dificultad para pasar alimentos
- Pérdida del apetito
- Vómitos
- Náuseas
- Dolor muscular en lugares de no vacunación
- Dolor en las articulaciones
- Dolor de cabeza
- Tos

versión 1.0 - 17 de Agosto del 2020

(3/6)



- Dificultad para respirar
- Picazón en la piel, en lugares de no vacunación
- Anomalías (cambios) en la piel y mucosas
- Reacciones a la vacuna (alérgicas agudas)
- Fatiga/cansancio.

Si tiene alguna de las molestias de arriba, llámenos pronto. El médico del estudio le indicará medicina para ayudarlo a calmarlas.

Si las molestias duran más de un día, por favor venga al centro donde fue vacunado para ser examinado. Nosotros le devolveremos 50 soles por los gastos de venir y nos encargaremos de su cuidado médico sin que le cueste.

#### **EMBARAZO**

Si usted es mujer y puede quedar embarazada, antes de recibir cada dosis de vacuna se le pedirá orina para descartar embarazo y usted no pagará por la prueba. Si usted es mujer y puede quedar embarazada necesitará usar métodos anticonceptivos. La vacuna podría hacer daño al bebé antes de nacer. Nosotros le daremos gratis estos métodos anticonceptivos.

Si usted queda embarazada durante los tres meses después de la vacunación, se le hará un seguimiento hasta el nacimiento. Y se hará seguimiento a su bebé hasta los seis meses, por razones de seguridad.

Si usted es varón y su pareja quedara embarazada durante los tres meses después de la vacunación, su pareja deberá firmar el consentimiento informado para pareja embarazada para evaluarla por seguridad.

#### **¿MI PARTICIPACIÓN TIENE UN COSTO?**

No. Usted no gastará nada por participar en este estudio.

Si usted sufre algún daño a causa de la vacuna o de algún procedimiento, el tratamiento será pagado por el estudio.

#### **¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS?**

Usted estará ayudando a conocer más de la enfermedad del COVID-19

Si la vacuna funciona, podría estar en el grupo que es protegido por la vacuna.

Si la vacuna funciona y recibió la inyección que no tuvo la vacuna, será vacunado antes que las personas que no están participando.

Al ser llamado cada día, si usted se infecta con COVID-19, lo sabremos rápidamente.

No se le dará dinero por participar en este estudio.

#### **¿EXISTEN OTRAS VACUNAS PARA COVID-19?**

No, actualmente no existe ninguna vacuna a la venta o para colocación en las postas u hospitales, para el COVID

#### **¿ALGUIEN PODRÁ SABER QUE YO PARTICIPO EN ESTE ESTUDIO?**

Nosotros no daremos sus nombres a nadie fuera del estudio.

#### **¿PODRÍA SER RETIRADO DEL ESTUDIO?**

Usted puede ser sacado del estudio si llegara a tener alguna molestia (signo/síntoma) que sea un peligro



para usted si continúa en el estudio.

**¿SE PODRÍA DETENER EL ESTUDIO ANTES DE TERMINAR?**

Si, por las siguientes razones:

- 1) Si ocurren muchas molestias den los participantes (efectos adversos);
- 2) Si estas molestias (efectos adversos) ocurren más en uno de los grupos;
- 3) Si hay muy pocos participantes;
- 4) Si se descubre antes que acabe el estudio, que la vacuna funciona;
- 5) Si salen nuevos datos médicas que hagan que ya no se necesite este estudio.

**PREGUNTAS**

Si después usted tiene alguna pregunta sobre este estudio, por favor contacte al investigador principal Dr. Germán Málaga (Teléfono 24 horas 992768300).

Si usted tiene alguna pregunta sobre los aspectos éticos de este estudio, o si usted piensa que ha sido perjudicado o no se le ha tratado justamente, por favor contacte al Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la evaluación y supervisión éticas de los Ensayos Clínicos de la enfermedad COVID-19 (CNTEI-COVID-19). Puede comunicarse al correo electrónico: comite\_etica\_covid19@ins.gob.pe y/o con el Dr. Aldo Vivar, presidente del CNTEI-COVID-19, al teléfono: 992705648.

Si además, usted piensa que sus derechos no son respetados o tiene que hacer alguna denuncia, puede contactarse también con la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud (INS), entidad que supervisa esta investigación, a través del teléfono 7481111 anexo 2191, o escribir un correo electrónico a consultaensayos@ins.gob.pe, o enviar una carta a Mesa de Partes del INS; o ir en persona a las oficinas que están en la siguiente dirección: Cápac Yupanqui 100, Jesús María, Lima.

**PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Le recordamos que su participación en este estudio es completamente VOLUNTARIA. No está obligado a participar. Usted puede decir que no participará en el estudio o puede retirarse cuando quiera sin perder los beneficios que le corresponden.

**CONSENTIMIENTO**

Yo he leído/me han leído con calma el formato de consentimiento informado, me han informado sobre lo que busca este estudio, los pasos o procedimientos a seguir, los riesgos e incomodidades que me puede dar la vacuna, lo que se espera de mí y mis derechos.

Además, se me ha dado la oportunidad de conversar, de hacer preguntas y me han respondido cada una de ellas. Por medio de este documento, acepto voluntariamente participar en este estudio, comprendiendo que si deseo me puedo retirar en cualquier momento sin ser perjudicada(o) en mi cuidado médico habitual luego de ello.

Recibiré una copia del consentimiento informado, con fecha, hora y con las firmas.



**FIRMAS:**

**Para el participante:**

\_\_\_\_\_  
Nombre del **participante**                      Firma                      Fecha/Hora

**Para el representante legal (si corresponde)**

\_\_\_\_\_  
Nombre del **Representante Legal**                      Firma                      Fecha/Hora

**Para el testigo (si corresponde)**

He sido testigo de la lectura exacta del formato de consentimiento informado para el potencial sujeto de investigación y éste ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el sujeto ha dado su consentimiento libremente.

\_\_\_\_\_  
Nombre del **testigo**                      Firma                      Fecha/Hora  
(Si el participante es iletrado)

**Para el investigador:**

Le he explicado este proyecto al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que él comprende la información escrita en este documento y accede a participar de manera voluntaria.

\_\_\_\_\_  
Nombre del **investigador**                      Firma                      Fecha/Hora

versión 1.0 - 17 de Agosto del 2020

(6/6)



**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PERSONAS CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL**

<b>TÍTULO</b>	“Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo paralelo para evaluar la seguridad y eficacia protectora de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 en la población sana de 18 años o más, en Perú”
<b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b>	Dr. Germán Málaga
<b>INSTITUCIÓN</b>	<b>Universidad Peruana Cayetano Heredia (Centro de Estudios Clínicos-UPCH)</b>
<b>PATROCINADOR</b>	Universidad Peruana Cayetano Heredia

**Invitación a pacientes con discapacidad intelectual para participar en un estudio de investigación que evalúa la eficacia y la seguridad de una vacuna candidata contra la enfermedad del coronavirus (COVID-19)**

**HOJA INFORMATIVA**

**INTRODUCCIÓN**

Lo invitamos a participar de este estudio realizado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, para saber si la vacuna contra el Covid-19 que estamos probando puede funcionar y no causa daños en las personas. Usted es una persona sana, por eso lo estamos invitando a este estudio.

La infección por el coronavirus Covid 19, en la mayoría de las personas no causa molestias, pero en algunos puede causar como un resfriado y en unos pocos causa daño en los pulmones (en su pecho) e incluso la muerte.

Actualmente no existe una vacuna para esta enfermedad.

Queremos que lea este documento o que su familiar o acompañante le explique los detalles de su participación en este estudio. Usted puede hacer todas las preguntas que no entienda en cualquier momento.

Esto es voluntario y si no quiere participar, esto no le causará ningún problema con su atención médica.

Si decide participar, usted deberá firmar o poner la huella de su dedo en este documento.

Le daremos una copia de este documento a usted y su familiar y/o acompañante

**¿DE QUÉ TRATA EL ESTUDIO?**

Estamos haciendo este estudio para saber si la vacuna que estamos probando puede proteger a las personas del COVID y es segura para las personas que la usan.

En este estudio participarán 12,000 personas. Antes eran solo 6,000.

Usted puede recibir una de las siguientes opciones

- Vacuna candidata 1.
- Vacuna candidata 2.
- Una inyección que **no contiene la vacuna**

Esta vacuna se aplicará en el consultorio y no va a ser hospitalizado. Después de la vacuna, nosotros lo observaremos por un año.

Después de recibir la inyección usted deberá seguir tomando todas las medidas de protección para evitar contagio por coronavirus. Esta es una vacuna experimental y no sabemos si funcionará.



Los 6,000 nuevos participantes serán personas que tiene más posibilidad de contagio por coronavirus, es decir, personas que trabajan atendiendo al público (policías, vigilantes, trabajadores de hospitales, choferes, repartidores, vendedores, trabajadores de limpieza, miembros del club de madres y comedores populares, trabajadores de fábricas).

#### **¿CÓMO PODRÉ INSCRIBIRME COMO VOLUNTARIO EN ESTE SEGUNDO GRUPO?**

Para participar en este segundo grupo lo hemos llamado por teléfono porque la institución donde usted trabaja o a la cual pertenece nos dio su número.

La idea es ayudarle a sacar una cita para que pueda participar en la investigación, solo si usted lo desea. De ser así, tendremos que asegurarnos que usted ha entendido los detalles del estudio. Luego, deberá firmar este formato de consentimiento informado y será examinado por un médico, en la institución a la que pertenece o en el centro de investigación. Se le tomará una muestra de sangre del dedo de su mano para hacerle una prueba rápida. Si decide ir al centro de investigación, le pondremos una movilidad de ida y vuelta, con todas las medidas de seguridad para cuidar su salud.

En el centro de investigación le tomarán una muestra de sangre (cantidad como de una cucharadita de té), otra de la nariz y garganta (hisopado), será vacunado y luego descansará media hora para asegurarnos de que esté bien.

Deberá volver 3 semanas después para una nueva vacunación, siempre y cuando no haya algún motivo que por su seguridad, lo excluya. También para hacerle otro hisopado y tomarle más muestras de sangre para saber cómo se va defendiendo su cuerpo después de la vacuna. En caso no pueda acudir para las tomas de muestra, podríamos ir a su casa o a su trabajo para completarlas.

#### **¿QUIÉNES PUEDEN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN? (CRITERIOS DE INCLUSIÓN)**

Para formar parte de este estudio:

- Debe estar sano y tener 18 años o más.
- Un médico debe confirmar que está bien de salud.
- Si es mujer y puede quedar embarazada deberá usar un método anticonceptivo en los primeros 3 meses del estudio.
- Le pediremos completar todos los pasos del estudio
- Usted debe poder
  - comprender qué haremos en la investigación
  - dar su permiso para participar (consentimiento informado)
  - firmar o poner la huella de su dedo sin que sea obligado, en este documento
  - cumplir con los requisitos del estudio.

#### **¿QUIÉNES NO PUEDEN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN? (CRITERIOS DE EXCLUSIÓN)**

Si hay alguna palabra que no entienda por favor pregunte al personal del estudio. El médico le ayudará a saber si usted tiene algo de lo que dice abajo.

**Usted no podrá participar en este estudio si tiene lo siguiente:**

1. Fiebre, tos seca, cansancio (fatiga), nariz tupidada (congestión nasal), moco (secreción nasal), dolor de garganta, dolor de cuerpo (muscular), diarrea, falta de aire ahora o en las últimas dos semanas.
2. Ha tenido un problema de la respiración.
3. Fiebre antes de la vacunación
4. Alguna vez ha tenido reacción de alergia muy fuerte (Historia de reacciones alérgicas graves).
5. Ha tenido usted o su familia ataques (antecedentes de convulsiones, epilepsia), enfermedad en su cabeza



- (encefalopatía) o enfermedad mental.
6. Algún daño de nacimiento (Malformaciones congénitas o trastornos del desarrollo, defectos genéticos), desnutrición grave, etc.
  7. Enfermedades del hígado o del riñón,
  8. Presión alta mayor que 150 (sistólica) o 90 (diastólica) mm Hg.
  9. Diabetes complicada, cáncer, otras enfermedades importantes.
  10. Las defensas bajas (inmunodeficiencia)
  11. Enfermedades graves de la respiración, las enfermedades graves del corazón (cardiovasculares graves), las enfermedades del hígado y del riñón y tumores malignos.
  12. Problemas de la sangre (de coagulación).
  13. Tuberculosis en tratamiento.
  14. Tratamiento que baja las defensas (inmunoterapia).
  15. Si ha recibido alguna otra vacuna en las últimas semanas.
  16. Si ha recibido sangre en los últimos 3 meses.
  17. Recibió otra medicina de investigación en los últimos 6 meses.
  18. Algún otro caso por el que el investigador crea que es peligroso que participe en el estudio.

**Si ya recibió la primera dosis, usted no podrá recibir la segunda dosis si tiene lo siguiente:**

1. Quedó embarazada.
2. Fiebre alta
3. Hisopado positivo el día de la primera vacuna.
4. Reacción de alergia muy fuerte (alérgica severa).
5. Reacciones muy fuertes (adversas graves) debido a la vacuna.
6. Si ya no es necesario que reciba la segunda dosis

#### **¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO?**

Primero deberá firmar este formato y recibir una copia  
 deberá dar su permiso hablado, como se le explicó al comienzo.

Luego:

- Un médico lo examinará
- Se le tomará una prueba para ver si tiene o no COVID, con un hisopo que entra a la nariz y la garganta.
- Se le sacará sangre del brazo, como dos cucharaditas de té.
- Si podría estar embarazada, se le pedirá orina para descartar el embarazo
- Se le vacunará en el hombro. Usted puede recibir la vacuna o la inyección que no tiene a vacuna. Esto no lo sabremos ni usted ni nosotros y es como un sorteo.
- Usted se quedará aquí, en el centro media hora para asegurarnos que esté bien.
- Lo llamaremos por teléfono todos los días para preguntarle si está bien, durante un año.
- Si nos da permiso, pondremos en su celular una aplicación para que nos comuniquemos más rápido y fácil: nos puede avisar si está bien y no quiere que lo llamemos ese día o la aplicación le avisará si no lo hemos llamado un día o nos podrá llamar directamente de esa manera.
- La segunda vacuna se le pondrá de la misma manera después de tres semanas, siempre que no haya algún motivo que lo excluya (ver líneas arriba)
- Se le sacará sangre, como dos cucharaditas de té, a todos los participantes, 2 semanas después de la segunda vacuna.
- A un grupo de 1,200 participantes se les sacará la misma cantidad de sangre 4 semanas y 6 meses después de la segunda vacuna.
- Al final del estudio, a todos los participantes se les sacará sangre, como dos cucharaditas de té, para asegurarnos que se encuentra bien.
- La muestra con hisopo en la nariz y garganta se repetirá 2 semanas después de la segunda vacuna.



Usted puede llamarnos por teléfono y comunicarse con nosotros en cualquier momento del día para avisar de cualquier molestia que pueda tener.

Si presenta fiebre (temperatura mayor a 38 grados) que no baja con medicina o le falta el aire o tiene dificultad para respirar o se siente desorientado o confundido, tiene dolor en el pecho o ve que sus labios se han vuelto de color azul, deberá ir muy rápido al hospital.

#### **¿CUÁLES SON LOS RIESGOS E INCOMODIDADES?**

Usted puede tener algunas molestias después de la inyección.

##### **En el lugar de la inyección:**

- Dolor
- Endurecimiento
- Hinchazón
- Sarpullido
- Enrojecimiento
- Picazón

##### **En general:**

- Fiebre
- Diarrea
- Estreñimiento
- Dificultad para pasar alimentos
- Pérdida del apetito
- Vómitos
- Nauseas
- Dolor muscular en lugares de no vacunación
- Dolor en las articulaciones
- Dolor de cabeza
- Tos
- Dificultad para respirar
- Picazón en la piel, en lugares de no vacunación
- Anomalías (cambios) en la piel y mucosas
- Reacciones a la vacuna (alérgicas agudas)
- Fatiga/cansancio.

Uno de los participantes del estudio ha presentado síntomas neurológicos (adormecimientos) en las piernas, que están siendo atendidos en un hospital. Estas molestias podrían ser un síndrome llamado Guillain Barre, pero aún estamos investigando si tiene algo que ver con las vacunas que se estudian. En más de 60,000 participantes en el estudio, no ha habido otro caso anteriormente.

Si tiene alguna de las molestias de arriba, llámenos pronto. El médico del estudio le indicará medicina para ayudarlo a calmarlas.

Si las molestias duran más de un día, por favor venga al centro donde fue vacunado para ser examinado. Nosotros le devolveremos 50 soles por los gastos de venir y nos encargaremos de su cuidado médico sin que le cueste.

##### **Durante la toma de muestra de sangre:**

Usted podrá sentir dolor a manera de un pequeño piquete. Además, la zona de la hincada se puede poner



morada; para que no pase deberá seguir la instrucción de la persona que le tomó la muestra, presionando firme con un algodón en esa zona.

**Durante el hisopado para la prueba molecular:**

La muestra se toma del fondo de la nariz y de la garganta, por lo que sentir algo de dolor, pero sobre todo sensación de querer estornudar, toser o lagrimear. Esta molestia es pasajera.

**EMBARAZO**

Si usted es mujer y puede quedar embarazada, antes de recibir cada dosis de vacuna se le pedirá orina para descartar embarazo y usted no pagará por la prueba. Si usted es mujer y puede quedar embarazada necesitará usar métodos anticonceptivos. La vacuna podría hacer daño al bebé antes de nacer. Nosotros le daremos gratis estos métodos anticonceptivos.

Si usted queda embarazada durante los tres meses después de la vacunación, se le hará un seguimiento hasta el nacimiento. Y se hará seguimiento a su bebé hasta los seis meses, por razones de seguridad.

Si usted es varón y su pareja quedara embarazada durante los tres meses después de la vacunación, su pareja deberá firmar el consentimiento informado para pareja embarazada para evaluarla por seguridad.

**¿MI PARTICIPACIÓN TIENE UN COSTO?**

No. Usted no gastará nada por participar en este estudio.

Si usted sufre algún daño a causa de la vacuna o de algún procedimiento, el tratamiento será pagado por el estudio.

Si tiene una molestia de salud y el médico le pide que vaya al centro de investigación, se le dará 50 soles para cubrir su gasto.

Si usted forma parte del nuevo grupo de 6,000 participantes y por su trabajo debe hacer fuerza con los brazos, se le dará 60 soles para que si su jefe le autoriza, pueda descansar un día después de cada vacuna.

**¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS?**

Usted estará ayudando a conocer más de la enfermedad del COVID-19

Si la vacuna funciona, podría estar en el grupo que es protegido por la vacuna.

Si la vacuna funciona y recibió la inyección que no tuvo la vacuna, será vacunado antes que las personas que no están participando.

Al ser llamado cada día, si usted se infecta con COVID-19, lo sabremos rápidamente.

No se le dará dinero por participar en este estudio.

**¿EXISTEN OTRAS VACUNAS PARA COVID-19?**

No, actualmente no existe ninguna vacuna a la venta o para colocación en las postas u hospitales, para el COVID

**¿ALGUIEN PODRÁ SABER QUE YO PARTICIPO EN ESTE ESTUDIO?**

Nosotros no daremos sus nombres a nadie fuera del estudio.

**¿PODRÍA SER RETIRADO DEL ESTUDIO?**

Usted puede ser sacado del estudio si llegara a tener alguna molestia (signo/sintoma) que sea un peligro para usted si continúa en el estudio.



#### **¿SE PODRÍA DETENER EL ESTUDIO ANTES DE TERMINAR?**

Si, por las siguientes razones:

- 1) Si ocurren muchas molestias den los participantes (efectos adversos);
- 2) Si estas molestias (efectos adversos) ocurren más en uno de los grupos;
- 3) Si hay muy pocos participantes;
- 4) Si se descubre antes que acabe el estudio, que la vacuna funciona;
- 5) Si salen nuevos datos médicas que hagan que ya no se necesite este estudio.

#### **PREGUNTAS**

Si después usted tiene alguna pregunta sobre este estudio, por favor contacte al investigador principal Dr. Germán Málaga (Teléfono 24 horas 992768300).

Si usted tiene alguna pregunta sobre los aspectos éticos de este estudio, o si usted piensa que ha sido perjudicado o no se le ha tratado justamente, por favor contacte al Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la evaluación y supervisión éticas de los Ensayos Clínicos de la enfermedad COVID-19 (CNTEI-COVID-19). Puede comunicarse al correo electrónico: comite\_etica\_covid19@ins.gob.pe y/o con el Dr. Aldo Vivar, presidente del CNTEI-COVID-19, al teléfono: 992705648.

Si además, usted piensa que sus derechos no son respetados o tiene que hacer alguna denuncia, puede contactarse también con la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud (INS), entidad que supervisa esta investigación, a través del teléfono 7481111 anexo 2191, o escribir un correo electrónico a consultaensayos@ins.gob.pe, o enviar una carta a Mesa de Partes del INS; o ir en persona a las oficinas que están en la siguiente dirección: Cápac Yupanqui 100, Jesús María, Lima.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Le recordamos que su participación en este estudio es completamente VOLUNTARIA. No está obligado a participar. Usted puede decir que no participará en el estudio o puede retirarse cuando quiera sin perder los beneficios que le corresponden.

#### **CONSENTIMIENTO**

Yo he leído/me han leído con calma el formato de consentimiento informado, me han informado sobre lo que busca este estudio, los pasos o procedimientos a seguir, los riesgos e incomodidades que me puede dar la vacuna, lo que se espera de mí y mis derechos.

Además, se me ha dado la oportunidad de conversar, de hacer preguntas y me han respondido cada una de ellas. Por medio de este documento, acepto voluntariamente participar en este estudio, comprendiendo que si deseo me puedo retirar en cualquier momento sin ser perjudicada(o) en mi cuidado médico habitual luego de ello.

Recibiré una copia del consentimiento informado, con fecha, hora y con las firmas.



**FIRMAS:**

**Para el participante:**

Nombre del <b>participante</b>	Firma	Fecha/Hora

**Para el representante legal (si corresponde)**

Nombre del <b>Representante Legal</b>	Firma	Fecha/Hora

**Para el testigo (si corresponde)**

He sido testigo de la lectura exacta del formato de consentimiento informado para el potencial sujeto de investigación y éste ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el sujeto ha dado su consentimiento libremente.

Nombre del <b>testigo</b> (Si el participante es iletrado)	Firma	Fecha/Hora

**Para el investigador:**

Le he explicado este proyecto al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que él comprende la información escrita en este documento y accede a participar de manera voluntaria.

Nombre del <b>investigador</b>	Firma	Fecha/Hora



**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

<b>TÍTULO</b>	“Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo paralelo para evaluar la seguridad y eficacia protectora de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 en la población sana de 18 años o más, en Perú”
<b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b>	Dr. Germán Málaga
<b>INSTITUCIÓN</b>	<b>Universidad Peruana Cayetano Heredia (Centro de Estudios Clínicos-UPCH)</b>
<b>PATROCINADOR</b>	Universidad Peruana Cayetano Heredia

**Invitación a pacientes a participar en un estudio de investigación que evalúa la eficacia y la seguridad de una vacuna candidata contra la enfermedad del coronavirus (COVID-19)**

**HOJA INFORMATIVA**

**INTRODUCCIÓN**

Lo invitamos a participar de este estudio experimental realizado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Lima-Perú) - Centro de Estudios Clínicos-UPCH (Lima-Perú) y de la Unidad de Ensayos Clínicos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Lima-Perú), para evaluar si dos vacunas contra el coronavirus son eficaces para protegerlo de la infección y evaluar también si son seguros. Lo estamos invitando porque usted es una persona sana sin manifestaciones de la infección. **Este estudio será realizado solo en el Perú.**

La infección por el coronavirus (Covid 19, también llamado SARS-COV-2), en la mayoría de las personas (80%) no causa síntomas. En el resto de las personas causa síntomas que en su mayoría son similares a un resfriado común pero un grupo más reducido presenta síntomas de severos, principalmente neumonías que pueden ser letales. A la fecha, los tratamientos no son totalmente eficaces contra esta enfermedad y tampoco está disponible una vacuna que proteja eficazmente.

Para que pueda decidir si desea participar del estudio y su decisión sea adecuada, queremos que usted lea esta información. Este documento puede tener algunas palabras que no entienda y necesiten ser explicadas con más detalle. Por favor, pregunte en cualquier momento lo que no entienda a su médico tratante o a cualquiera de los médicos del estudio, para que le expliquen mejor o le den información de algo que no esté claro. Haga todas las preguntas que sean necesarias para que pueda entender bien cómo sería su participación en el estudio. Nosotros estaremos dispuestos a responder y aclarar todas sus dudas con gusto. Si usted decide no participar en este estudio, esto no afectará su futura atención médica y seguirá recibiendo el manejo estándar en caso presente alguna condición médica futura.

Usted participará en este estudio solamente si así lo decide y puede retirarse del estudio en cualquier momento, sin que se vea afectado ninguno de sus derechos. Cuando no tenga dudas acerca de su participación en el estudio y tome la decisión de participar voluntariamente, usted deberá firmar este documento que se llama formato de consentimiento informado y se le dará una copia con las firmas completas de usted o de su representante legal como participante, de un testigo en caso usted no sepa leer o escribir y del investigador.

**¿DE QUÉ TRATA EL ESTUDIO?**

Estamos haciendo este estudio con el fin de evaluar si dos vacunas candidatas contra el coronavirus son eficaces para proteger de la infección y si son seguras, es decir que no causen eventos adversos importantes. Estas vacunas ya han sido probadas en un grupo menor de personas y han demostrado ser eficaces y seguras. Sin embargo para confirmar su eficacia y seguridad deben ser evaluadas en un grupo mayor de personas y comparado contra **placebo** (que es una inyección similar pero que **no tiene la vacuna**



en estudio).

El estudio en una primera etapa incluye 6,000 participantes. Se ha considerado ampliar este número a 12,000, que al igual que los anteriores participantes serán divididos en tres grupos y su grupo será escogido a la suerte, como si se tirase una moneda o un dado, y podrá ser alguno de los siguientes:

- Grupo A: Vacuna candidata 1.
- Grupo B: Vacuna candidata 2.
- Grupo C: Placebo (inyección que **no contiene la vacuna**)

Usted recibirá la vacuna ambulatoriamente, es decir, que no será necesario que se hospitalice. Su participación en el estudio durará en total un año.

Después de recibir la inyección usted deberá seguir tomando todas las medidas de protección para evitar contagio por coronavirus. Esta es una vacuna experimental y no sabemos si funcionará.

Los 6,000 participantes adicionales incluirán a personas que se encuentren en mayor riesgo mayor de contagio por coronavirus, debido a su interacción frecuente y cercana con otras personas fuera de su entorno:

- Policías, vigilantes, o miembros de las fuerzas armadas.
- Trabajadores de salud de hospitales públicos.
- Conductores de transporte público y trabajadores de mercados o supermercados.
- Empleados de reparto a domicilio (delivery).
- Vendedores ambulantes, y trabajadores de limpieza pública.
- Miembros de comedores populares y clubes de madres.
- Trabajadores de fábricas que laboren en grupos grandes.

#### ¿CÓMO PODRÉ INSCRIBIRME COMO VOLUNTARIO EN ESTE SEGUNDO GRUPO?

Usted ha sido llamado vía telefónica con los datos de contacto que nos proporcionó la institución, grupo o sociedad de la cual forma parte.

Para que sea registrado como voluntario en el estudio deberá confirmar su deseo voluntario de participar a un monitor del equipo de investigación que guiará su registro a través de la página web del estudio. En la página web podrá leer el formato de consentimiento informado y resolverá un cuestionario que le ayudará a comprender los detalles de la investigación. Dependiendo de su elección, podrá sacar una cita para iniciar las actividades de tamizaje (firma del formato de consentimiento informado, examen físico) en su institución o en el centro de investigación.

Si usted tiene dificultad para registrarse a través de la página web, un monitor del equipo de investigación le hará una breve explicación inicial de los detalles del estudio, le dejará una copia impresa del formulario de consentimiento informado en su institución para que lo lea con detenimiento y luego lo llamará tantas veces como sea necesario para asegurarse que usted ha comprendido los detalles del estudio: procedimientos, riesgos y beneficios. Se le dará una cita para la firma del formato de consentimiento informado y el examen físico, en el centro de investigación o en su institución, según usted elija.

Los demás procedimientos del estudio después del tamizaje, randomización (asignación de su grupo de participación), toma de muestras de sangre e hisopado, vacunación y observación inmediata se harán en el centro de investigación. Parte del tamizaje incluirá una prueba rápida, con una muestra de sangre tomada de un dedo de su mano. Para ello les facilitaremos el traslado de ida y vuelta en una movilidad



contratada exclusivamente para ustedes, guardando las medidas de seguridad para evitar el riesgo de contagio por coronavirus.

Las demás visitas al centro de investigación corresponderán a una segunda dosis de vacunación (en caso no haya un criterio que lo excluya), a tomas de muestra de hisopado y sangre para medir anticuerpos (medir defensas de su cuerpo tras la vacuna). En caso no le sea posible acudir al centro de investigación para las tomas de muestra, la visita se podrá realizar en su domicilio o en su centro de trabajo.

#### ¿QUIÉNES PUEDEN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN? (CRITERIOS DE INCLUSIÓN)

Para formar parte de este estudio, usted:

- Debe estar sano y tener 18 años o más
- La evaluación física y su historia clínica, realizado por el médico del estudio deben confirmar que usted está bien de salud.
- Si es mujer y está en edad fértil (puede quedar embarazada), no debe estar en periodo de lactancia o embarazada en el momento de su participación. Deberá tener una prueba de embarazo por orina negativa, y comprometerse a no quedar embarazada en los primeros 3 meses después del inicio del estudio. Deberá haber tomado medidas anticonceptivas efectivas dentro de las dos semanas anteriores a la inclusión y continuarlas por al menos tres meses después de la última dosis.
- Durante todo el periodo de seguimiento del estudio, debe ser capaz y estar dispuesto a completar todos los procedimientos del estudio.
- Debe tener la capacidad de comprender los procedimientos de investigación, debe dar su consentimiento informado, firmar voluntariamente un formulario de consentimiento informado y poder cumplir con los requisitos del protocolo del estudio.

#### ¿QUIÉNES NO PUEDEN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN? (CRITERIOS DE EXCLUSIÓN)

Los nombres de algunas enfermedades o medicamentos listados tal vez no le sean familiares. El investigador se encargará de absolver sus preguntas y explicar lo que no entienda.

**Usted no podrá participar en este estudio si presenta lo siguiente:**

1. Tener fiebre (temperatura axilar > 37.0 °C), tos seca, fatiga, congestión nasal, secreción nasal, dolor faríngeo, dolor muscular (mialgia), diarrea, falta de aliento y disnea o haberlos tenido dentro de los 14 días anteriores a la vacunación.
2. Haber tenido diagnóstico de síndrome respiratorio agudo severo (SARS por sus siglas en inglés), o síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS por sus siglas en inglés)
3. Temperatura corporal axilar > 37.0 °C antes de la vacunación
4. Historia de reacciones alérgicas graves (como reacciones alérgicas agudas, urticaria, disnea, edema angioneurótico o dolor abdominal) o alergia a ingredientes conocidos de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2.
5. Antecedentes de convulsiones, epilepsia, encefalopatía o enfermedad mental o antecedentes familiares.
6. Malformaciones congénitas o trastornos del desarrollo, defectos genéticos, desnutrición grave, etc.
7. Enfermedades hepáticas y renales graves.
8. Hipertensión: presión mayor que 150 (sistólica) o 90 (diastólica) mm Hg. Se incluirá a voluntarios asintomáticos con presión arterial de hasta 150 (sistólica) o 90 (diastólica) mm Hg.
9. Complicaciones diabéticas, tumores malignos, diversas enfermedades agudas o periodo de ataque agudo de enfermedades crónicas.
10. Inmunodeficiencia congénita o adquirida, infección por VIH, linfoma, leucemia u otras enfermedades autoinmunes.
11. Enfermedades conocidas o sospechosas, incluyendo las enfermedades respiratorias graves, las enfermedades cardiovasculares graves, las enfermedades hepáticas y renales, y los tumores malignos.
12. Historial de disfunción de la coagulación (por ejemplo, deficiencia del factor de coagulación, enfermedad de la coagulación)
13. En tratamiento anti-Tuberculosis.



14. Pacientes que reciben inmunoterapia o terapia inhibidora en un plazo de 3 meses (oral continua o en infusión durante más de 14 días)
15. Si ha recibido alguna otra vacuna en los días previos al estudio (alguna vacuna viva atenuada dentro del mes anterior a esta vacuna, las otras vacunas dentro de los 14 días anteriores a esta vacuna).
16. Si ha recibido alguna transfusión sanguínea dentro de los 3 meses antes de esta vacuna.
17. Recibió otros medicamentos de investigación dentro de los 6 meses anteriores a esta vacuna.
18. Alguna otra condición que el investigador juzgue que no son adecuadas para participar en este ensayo clínico.

**Si ya recibió la primera dosis, usted no podrá recibir la segunda dosis si presenta lo siguiente:**

1. Prueba de embarazo en orina positiva.
2. Fiebre alta (temperatura axilar  $\geq 39.0$ ) que dura 3 días o más después de la dosis anterior de la vacuna o reacción alérgica severa.
3. Prueba molecular (hisopado para SARS-CoV-2) positiva en el día de la primera vacuna.
4. Reacciones adversas graves relacionadas causalmente con la dosis anterior de la vacuna.
5. El investigador deberá determinar si continuará participando en el estudio si se descubre que el sujeto no cumple con los criterios de inclusión de la primera dosis o con los criterios de exclusión de la primera dosis después de que se haya vacunado la dosis anterior de la vacuna.
6. Si ya se alcanzó el resultado del estudio clínico.
7. Otros motivos de exclusión según el investigador.

**¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO?**

Si usted acepta participar en el estudio, primero deberá firmar este formato y recibir una copia o deberá dar su consentimiento verbal, como se le explicó anteriormente. Luego, se realizarán las siguientes actividades, sin costo alguno:

- Un médico lo entrevistará y le realizará un examen físico completo, buscando que no haya condiciones de salud que pueden afectar su participación en el estudio.
- Se le hará una prueba de hisopado para SARS-COV-2.
- Se le tomará una muestra de sangre que corresponde en cantidad a dos cucharaditas de té, para evaluar que el sistema sanguíneo, el sistema hepático y renal estén en buen estado, y para medir sus niveles de anticuerpos contra el SARS-COV-2.
- Si usted es mujer en edad fértil (15-49 años) o está en posibilidad de tener hijos, se le hará una prueba en orina para descartar embarazo, debido a que, si lo está, no podrá participar de este estudio.
- Si usted ha cumplido con todos los criterios de inclusión y no tiene ninguno de los criterios de exclusión, podrá participar en este estudio.
- Se le asignará a uno de tres grupos de manera aleatoria, es decir al azar.
- La vacuna que le toque recibir de acuerdo a su grupo le será administrada en este establecimiento de salud a través de una inyección intramuscular en el hombro. Ni usted ni el personal del estudio sabrá si usted está recibiendo una de las dos vacunas contra el coronavirus o una inyección llamada placebo, que no contiene la vacuna.
- Usted será observado en este establecimiento durante media hora y posteriormente el equipo del estudio se contactará con usted todos los días para preguntarle sobre algún síntoma que pueda ser de cuidado, incluyendo los del listado de la siguiente página. Este contacto telefónico se dará durante todo el año de su participación en el estudio.  
Con su autorización se instalará en su teléfono celular una aplicación que le servirá como un atajo o manera rápida de reportar que ese día usted no tiene molestias y no desea ser contactado. La aplicación además le si en ese día nadie del equipo de investigación lo contactó. Asimismo le permitirá contacto inmediato con su monitor a cargo, con la central del estudio, o con un médico del estudio, dependiendo de su necesidad.
- Una segunda dosis de la vacuna se le colocará de la misma manera después de tres semanas, salvo que haya un criterio que lo excluya (ver líneas arriba).



- Se les tomará a los 12,000 participantes una muestra de sangre, que corresponde en cantidad a dos cucharaditas de té, de seguridad, después de dos semanas de la segunda dosis (día 35) y otra al final del estudio, 360 días después de la segunda dosis (día 381), por su seguridad.
- A un grupo de 1,200 participantes se les tomará una muestra de sangre de la misma cantidad que las anteriores cuatro semanas después de la segunda dosis (día 49) y otra 180 días después de la segunda dosis (día 201).
- Se le hará una segunda prueba de hisopado para SARS-COV-2, 14 días después de la segunda dosis (día 35).

Nosotros estaremos atentos a cualquier síntoma a través de llamadas que le haremos cada día. En esas llamadas también se le preguntará por algún signo o síntoma para verificar que está bien de salud o si tienen algún signo de haberse infectado con el SARS-CoV-2.

Usted podrá avisar la presencia de cualquier molestia al personal del estudio, rápidamente por teléfono, en cualquier momento del día. Si en algún momento usted presenta fiebre (temperatura mayor a 38 grados) que no baja con su medicación o tiene sensación de falta de aire o dificultad para respirar o se siente desorientado o confundido, tiene dolor en el pecho o ve que sus labios se han vuelto de color azul, deberá acudir de inmediato al hospital.

**¿CUÁLES SON LOS RIESGOS E INCOMODIDADES?**

Usted puede experimentar algunas molestias o efectos no deseados (efectos adversos) debido a la inyección de la vacuna.

**En el lugar de la vacuna:**

- Dolor
- Endurecimiento
- Hinchazón
- Sarpullido
- Enrojecimiento
- Picazón

**En general:**

- Fiebre
- Diarrea
- Estreñimiento
- Dificultad para pasar alimentos
- Pérdida del apetito
- Vómitos
- Náuseas
- Dolor muscular en lugares de no vacunación
- Dolor en las articulaciones
- Dolor de cabeza
- Tos
- Dificultad para respirar
- Picazón en la piel, en lugares de no vacunación
- Anomalías (cambios) en la piel y mucosas
- Reacciones alérgicas agudas
- Fatiga/cansancio.

En las fases previas del estudio se observó que menos del 15% de pacientes refiere dolor leve en el lugar de  
 versión 1.3 – 4 de octubre del 2020 (5/9)



la inyección, y menos del 5% presento fiebre u otras molestias como nauseas.

No se observó ningún evento adverso serio en los estudios preliminares con esta vacuna.

Un riesgo muy improbable es que los individuos vacunados desarrollen enfermedad severa en vez de estar protegidos. No tenemos ninguna razón para pensar que esto puede ocurrir con ninguna de estas dos vacunas, pero el estudio contempla una evaluación temprana y muy detallada a cada persona que desarrolla síntomas para detectar si esto pudiera ocurrir y para prevenir sus consecuencias.

Si usted llegara a presentar alguna de las molestias mencionadas arriba, no dude en comunicarse inmediatamente con nosotros. El médico del estudio le indicará medicamentos para aliviarlas. Si las molestias no pasan en 24 horas, será preciso que vaya al centro donde fue vacunado para que el médico lo examine y le dé el manejo adecuado. El costo de su transporte y manejo médico serán cubiertos por el estudio.

**Durante la toma de muestra de sangre:**

Usted podrá sentir dolor leve al momento de la toma de muestra de sangre, a manera de un pequeño piquete. Además, existe la posibilidad de que se forme un hematoma (moretón) en el lugar de la extracción; para evitarlo deberá seguir la instrucción del personal de salud, de ejercer presión firme en esa zona.

**Durante el hisopado para la prueba molecular:**

La muestra se toma del fondo de la nariz y de la garganta. Al ser zonas sensibles, usted podría experimentar algo de dolor, pero sobre todo sensación de querer estornudar, toser o lagrimear.

**EMBARAZO**

Si usted es mujer y está en condiciones de quedar embarazada, antes de recibir cada dosis de vacuna se le hará una prueba en orina para descartar embarazo, sin costo alguno.

La vacuna en investigación podría tener efectos perjudiciales para el feto. Por estas razones si usted es mujer y está aún en condiciones de quedar embarazada necesitará usar medidas efectivas para prevenir el embarazo (por ejemplo, métodos anticonceptivos orales o inyectables, métodos de doble barrera, implantes hormonales, dispositivo intrauterino). Si usted no está utilizando ningún método para evitar el embarazo, el estudio le entregará sin costo, métodos de barrera (preservativos). Si su pareja y usted deciden utilizar métodos hormonales o dispositivos intrauterinos, deberá acudir a un profesional de salud para que se lo indique y el costo del método será reembolsado. Si usted ya utiliza algún método anticonceptivo, el estudio le reembolsará el costo de éstos para que usted y/o su pareja los utilicen durante al menos los tres primeros meses después de la segunda dosis de la vacuna.

Si usted queda embarazada durante los tres meses posteriores a la vacunación, será referida al servicio de obstetricia y se le hará un seguimiento hasta el nacimiento. Se hará seguimiento a su bebé hasta los seis meses, por razones de seguridad.

Si usted es varón y su pareja quedara embarazada durante los tres meses posteriores a la vacunación, su pareja deberá firmar el consentimiento informado para pareja embarazada para hacerle el seguimiento correspondiente a ella y a su bebé hasta los seis meses, por razones de seguridad.

**¿MI PARTICIPACIÓN TIENE UN COSTO?**

Los costos de cualquier procedimiento que se le realice como parte de la investigación y de la medicación por si se observa algún efecto adverso relacionado a la vacuna que se le dará, serán cubiertos en su totalidad por el estudio. Si usted sufre algún daño relacionado a la vacuna del estudio o a cualquier prueba o procedimiento que se le haga como parte de la investigación, su tratamiento será cubierto por el estudio. Para ello, el patrocinador, Universidad Peruana Cayetano Heredia, ha contratado un póliza de seguro para cubrir los costos de atención en caso usted sufriera algún daño relacionado a la investigación, durante toda su participación.



Usted no deberá acudir al centro de investigación donde fue vacunado más veces de las que le hemos explicado en este consentimiento. Sin embargo, si hubiera necesidad de asistir por alguna razón relacionada a su seguridad, previa coordinación con el equipo de investigación, se le hará un reembolso de 50 soles por gastos que esto le ocasione.

Si usted como participante de los grupos de riesgo mencionados en la sección "¿DE QUÉ TRATA EL ESTUDIO?" tiene una rutina de trabajo que le exija hacer fuerza con los brazos, recibirá un incentivo de 60 soles siempre y cuando su empleador le permita que descanse por lo menos un día luego de la inyección, tanto en la primera como en la segunda dosis.

#### ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS?

Usted estará colaborando con el conocimiento de la enfermedad del COVID-19 y la posible confirmación de la eficacia y seguridad de una vacuna para prevenir esta enfermedad. Si las vacunas son eficaces, usted puede estar en el grupo de las personas que reciben la vacuna, que son 2 de cada 3 participantes. Si se demuestra que las vacunas son eficaces y usted recibió placebo, usted será priorizado para recibir la vacuna en cuanto el estudio termine. Al tener seguimiento diario, si usted se infecta con COVID-19 su diagnóstico será más temprano que el resto de la población. La sociedad se podría beneficiar de los resultados de este estudio si se demuestra que la vacuna es eficaz y segura contra el COVID-19.

No se le dará ninguna compensación económica por participar en este estudio.

#### ¿EXISTEN VACUNAS ALTERNATIVAS PARA COVID-19?

A la fecha no existe ninguna vacuna comercial que haya probado ser efectiva para el COVID-19. Todas las vacunas candidatas están en fases de investigación como esta vacuna.

#### ¿CÓMO SE PROTEGE MI PRIVACIDAD?

Nosotros guardaremos sus respuestas a las preguntas y los resultados de sus pruebas por códigos y no con nombres. Nadie sabrá que usted participó en este estudio, excepto la persona que le hace las preguntas y los investigadores que desarrollan el estudio. Todos los documentos con información personal serán guardados bajo llave en las oficinas del estudio. Si se publican los resultados de este estudio, no se nombrará o identificará a las personas que participaron en el estudio.

Sus datos no serán mostrados a ninguna persona ajena al estudio sin su permiso. Sin embargo, sus archivos pueden ser revisados por personal de las entidades regulatorias que supervisan y regulan este protocolo para asegurar la seguridad y la conducción adecuada del estudio.

#### ¿PODRÍA SER RETIRADO DEL ESTUDIO?

Usted puede ser retirado del estudio sin su consentimiento si desarrolla algún tipo de condición que puede hacer peligroso el continuar con su participación, es decir, si desarrolla una condición en la cual está contraindicado que permanezca en el grupo de estudio. Estos criterios serán evaluados por un médico del estudio y el investigador principal tomará la decisión de su retiro.

#### ¿SE PODRÍA SUSPENDER EL ESTUDIO ANTES DE TERMINAR?

Las personas son evaluadas en estudios como este con frecuencia y no existen razones para creer que el estudio será interrumpido. Sin embargo, el estudio podría terminar antes de haber completado los 6,000 participantes, por las siguientes razones: 1) Si ocurren muchos efectos adversos; 2) Si los efectos adversos ocurren más en uno de los grupos comparado a los otros; 3) Si hay dificultad para incluir participantes en el estudio; 4) Si se demuestra tempranamente que alguna de las vacunas es eficaz; o 5) Si hay nueva información de otros estudios que haga innecesaria la información que se generará si se continúa con este estudio.

#### PREGUNTAS



Si después usted tiene alguna pregunta sobre este estudio, por favor contacte al investigador principal Dr. Germán Málaga (Teléfono 24 horas 992768300). Si usted tiene alguna pregunta sobre los aspectos éticos de este estudio, o si usted piensa que ha sido perjudicado o no se le ha tratado justamente, por favor contacte al Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la evaluación y supervisión éticas de los Ensayos Clínicos de la enfermedad COVID-19 (CNTEI-COVID-19), el cual ha revisado y aprobado este estudio para asegurarse que los participantes de la investigación estén protegidos. Puede comunicarse al correo electrónico: comite\_etica\_covid19@ins.gob.pe y/o con el Dr. Aldo Vivar, presidente del CNTEI-COVID-19, al teléfono: 992705648. Si además, usted piensa que sus derechos no son respetados o tiene que hacer alguna denuncia, puede contactarse con la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud (INS), entidad que supervisa esta investigación, a través del teléfono 7481111 anexo 2191, o escribir un correo electrónico a consultaensayos@ins.gob.pe, o enviar una carta a Mesa de Partes del INS; o ir en persona a las oficinas que están en la siguiente dirección: Cápac Yupanqui 100, Jesús María, Lima.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Le recordamos que su participación en este estudio es completamente VOLUNTARIA. Usted puede negarse a participar o puede interrumpir su participación cuando quiera sin perder los beneficios que le corresponden. Si usted interrumpe su participación, recibirá el tratamiento que actualmente es usado para combatir la enfermedad que usted presenta y no habrá ningún perjuicio en su cuidado médico futuro o su participación en estudios posteriores.

#### **CONSENTIMIENTO**

Yo he leído con detenimiento el formato de consentimiento informado, me han informado sobre el propósito de este estudio, los procedimientos, los riesgos, lo que se espera de mí y mis derechos. Además, se me ha dado la oportunidad de discutirlo y de hacer preguntas siendo respondidas adecuadamente. Por medio de este documento, acepto voluntariamente participar en este estudio, comprendiendo que si deseo me puedo retirar en cualquier momento sin ser perjudicada(o) en mi cuidado médico habitual luego de ello. Entiendo que recibiré una copia del consentimiento informado, con fecha, hora y con las firmas.

Firmas:

_____	_____	_____
Nombre del participante	Firma	Fecha/Hora

Para el representante legal (si corresponde)

_____	_____	_____
Nombre del Representante Legal	Firma	Fecha/Hora





**CONSENTIMIENTO INFORMADO****TÍTULO**

"Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo paralelo para evaluar la seguridad y eficacia protectora de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 en la población sana de 18 años o más, en Perú"

**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

Dr. Germán Málaga

**INSTITUCIÓN**

Universidad Peruana Cayetano Heredia  
(Centro de Estudios Clínicos-UPCH)

**PATROCINADOR**

Universidad Peruana Cayetano Heredia

**Invitación a pacientes a participar en un estudio de investigación que evalúa la eficacia y la seguridad de una vacuna candidata contra la enfermedad del coronavirus (COVID-19)**

**HOJA INFORMATIVA****INTRODUCCIÓN**

Lo invitamos a participar de este estudio experimental realizado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Lima-Perú) y el Centro de Estudios Clínicos-UPCH (Lima-Perú), para evaluar si dos vacunas contra el coronavirus son eficaces para protegerlo de la infección y evaluar también si son seguros. Lo estamos invitando porque usted es una persona sana sin manifestaciones de la infección. **Este estudio será realizado solo en el Perú.**

La infección por el coronavirus (Covid 19, también llamado SARS-COV-2), en la mayoría de las personas (80%) no causa síntomas. En el resto de las personas causa síntomas que en su mayoría son similares a un resfriado común pero un grupo más reducido presenta síntomas de severos, principalmente neumonías que pueden ser letales. A la fecha, los tratamientos no son totalmente eficaces contra esta enfermedad y tampoco está disponible una vacuna que proteja eficazmente.

Para que pueda decidir si desea participar del estudio y su decisión sea adecuada, queremos que usted lea esta información. Este documento puede tener algunas palabras que no entienda y necesiten ser explicadas con más detalle. Por favor, pregunte en cualquier momento lo que no entienda a su médico tratante o a cualquiera de los médicos del estudio, para que le expliquen mejor o le den información de algo que no esté claro. Haga todas las preguntas que sean necesarias para que pueda entender bien cómo sería su participación en el estudio. Nosotros estaremos dispuestos a responder y aclarar todas sus dudas con gusto. Si usted decide no participar en este estudio, esto no afectará su futura atención médica y seguirá recibiendo el manejo estándar en caso presente alguna condición médica futura.

Usted participará en este estudio solamente si así lo decide y puede retirarse del estudio en cualquier momento, sin que se vea afectado ninguno de sus derechos. Cuando no tenga dudas acerca de su participación en el estudio y tome la decisión de participar voluntariamente, usted deberá firmar este documento que se llama formato de consentimiento informado y se le dará una copia con las firmas completas de usted o de su representante legal como participante, de un testigo en caso usted no sepa leer o escribir y del investigador.

**¿DE QUÉ TRATA EL ESTUDIO?**

Estamos haciendo este estudio con el fin de evaluar si dos vacunas candidatas contra el coronavirus son eficaces para proteger de la infección y si son seguras, es decir que no causen eventos adversos importantes. Estas vacunas ya han sido probadas en un grupo menor de personas y han demostrado ser

versión 1.2 - 17 de Agosto del 2020

(1/8)



eficaces y seguras. Sin embargo para confirmar su eficacia y seguridad deben ser evaluadas en un grupo mayor de personas y comparado contra **placebo** (que es una inyección similar pero que **no tiene la vacuna en estudio**).

El estudio incluirá 6,000 participantes que serán divididos en tres grupos. Su grupo será escogido a la suerte, como si se tirase una moneda o un dado, y podrá ser alguno de los siguientes.

- Grupo A: Vacuna candidata 1.
- Grupo B: Vacuna candidata 2.
- Grupo C: Placebo (inyección que **no contiene la vacuna**)

Usted recibirá la vacuna ambulatoriamente, es decir, que no será necesario que se hospitalice. Su participación en el estudio durará en total un año.

#### ¿QUIÉNES PUEDEN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN? (CRITERIOS DE INCLUSIÓN)

Para formar parte de este estudio, usted:

- Debe estar sano y tener 18 años o más
- La evaluación física y su historia clínica, realizado por el médico del estudio deben confirmar que usted está bien de salud.
- Si es mujer y está en edad fértil (puede quedar embarazada), no debe estar en periodo de lactancia o embarazada en el momento de su participación. Deberá tener una prueba de embarazo por orina negativa, y comprometerse a no quedar embarazada en los primeros 3 meses después del inicio del estudio. Deberá haber tomado medidas anticonceptivas efectivas dentro de las dos semanas anteriores a la inclusión y continuarlas por al menos tres meses después de la última dosis.
- Durante todo el periodo de seguimiento del estudio, ser capaz y estar dispuesto a completar todos los procedimientos del estudio
- Debe tener la capacidad de comprender los procedimientos de investigación, debe dar su consentimiento informado, firmar voluntariamente un formulario de consentimiento informado y poder cumplir con los requisitos del protocolo del estudio.

#### ¿QUIÉNES NO PUEDEN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN? (CRITERIOS DE EXCLUSIÓN)

Los nombres de algunas enfermedades o medicamentos listados tal vez no le sean familiares. El investigador se encargará de absolver sus preguntas y explicar lo que no entienda.

**Usted no podrá participar en este estudio si presenta lo siguiente:**

1. Tener fiebre (temperatura axilar  $> 37.0^{\circ}\text{C}$ ), tos seca, fatiga, congestión nasal, secreción nasal, dolor faríngeo, dolor muscular (mialgia), diarrea, falta de aliento y disnea o haberlos tenido dentro de los 14 días anteriores a la vacunación.
2. Haber tenido diagnóstico de síndrome respiratorio agudo severo (SARS por sus siglas en inglés), o síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS por sus siglas en inglés)
3. Temperatura corporal axilar  $> 37.0^{\circ}\text{C}$  antes de la vacunación
4. Historia de reacciones alérgicas graves (como reacciones alérgicas agudas, urticaria, disnea, edema angioneurótico o dolor abdominal) o alergia a ingredientes conocidos de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2.
5. Antecedentes de convulsiones, epilepsia, encefalopatía o enfermedad mental o antecedentes familiares.
6. Malformaciones congénitas o trastornos del desarrollo, defectos genéticos, desnutrición grave, etc.
7. Enfermedades hepáticas y renales graves, hipertensión no controlada (presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg, presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg), complicaciones diabéticas, tumores malignos, diversas enfermedades agudas o periodo de ataque agudo de enfermedades crónicas.

versión 1.2 - 17 de Agosto del 2020

(2/8)



8. Inmunodeficiencia congénita o adquirida, infección por VIH, linfoma, leucemia u otras enfermedades autoinmunes.
9. Enfermedades conocidas o sospechosas, incluyendo las enfermedades respiratorias graves, las enfermedades cardiovasculares graves, las enfermedades hepáticas y renales, y los tumores malignos.
10. Historial de disfunción de la coagulación (por ejemplo, deficiencia del factor de coagulación, enfermedad de la coagulación)
11. En tratamiento anti-Tuberculosis.
12. Pacientes que reciben inmunoterapia o terapia inhibitoria en un plazo de 3 meses (oral continua o en infusión durante más de 14 días)
13. Si ha recibido alguna otra vacuna en los días previos al estudio (alguna vacuna viva atenuada dentro del mes anterior a esta vacuna, las otras vacunas dentro de los 14 días anteriores a esta vacuna).
14. Si ha recibido alguna transfusión sanguínea dentro de los 3 meses antes de esta vacuna.
15. Recibió otros medicamentos de investigación dentro de los 6 meses anteriores a esta vacuna.
16. Alguna otra condición que el investigador juzgue que no son adecuadas para participar en este ensayo clínico. \_\_\_\_\_

**Si ya recibió la primera dosis, usted no podrá recibir la segunda dosis si presenta lo siguiente:**

1. Prueba de embarazo en orina positiva.
2. Fiebre alta (temperatura axilar  $\geq 39.0$ ) que dura 3 días o más después de la dosis anterior de la vacuna o reacción alérgica severa.
3. Reacciones adversas graves relacionadas causalmente con la dosis anterior de la vacuna.
4. El investigador deberá determinar si continuará participando en el estudio si se descubre que el sujeto no cumple con los criterios de inclusión de la primera dosis o con los criterios de exclusión de la primera dosis después de que se haya vacunado la dosis anterior de la vacuna.
5. Si ya se alcanzó el resultado del estudio clínico.
6. Otros motivos de exclusión según el investigador. \_\_\_\_\_

#### ¿QUÉ DEBO HACER PARA PARTICIPAR?

Si usted acepta participar en el estudio, primero deberá firmar este formato y recibir una copia o deberá dar su consentimiento verbal, como se le explicó anteriormente. Luego, se realizarán las siguientes actividades, sin costo alguno:

- Un médico lo entrevistará y le realizará un examen físico completo, buscando que no haya condiciones de salud que pueden afectar su participación en el estudio.
  - Se le hará una prueba de hisopado para SARS-COV-2.
  - Se le tomara una muestra de sangre que corresponde en cantidad a dos cucharaditas de té, para evaluar que el sistema sanguíneo, el sistema hepático y renal estén en buen estado, y para medir sus niveles de anticuerpos contra el SARS-COV-2.
  - Si usted es mujer en edad fértil (15-49 años) o está en posibilidad de tener hijos, se le hará una prueba en orina para descartar embarazo, debido a que, si lo está, no podrá participar de este estudio.
  - Si usted ha cumplido con todos los criterios de inclusión y no tiene ninguno de los criterios de exclusión, podrá participar en este estudio.
  - Se le asignara a uno de tres grupos de manera aleatoria, es decir al azar.
  - La vacuna que le toque recibir de acuerdo a su grupo le será administrada en este establecimiento de salud a través de una inyección subcutánea en el hombro. Ni usted ni el personal del estudio sabrá si usted está recibiendo una de las dos vacunas contra el coronavirus o una inyección llamada placebo, que no contiene la vacuna.
  - Usted será observado en este establecimiento durante media hora y posteriormente el equipo del estudio se contactará con usted todos los días para preguntarle sobre algún síntoma que pueda ser de
- versión 1.2 - 17 de Agosto del 2020

(3/8)



cuidado, incluyendo los del listado de la siguiente página. Este contacto telefónico se dará durante todo el año de su participación en el estudio.

Con su autorización se instalará en su teléfono celular una aplicación que le servirá como un atajo o manera rápida de reportar que ese día usted no tiene molestias y no desea ser contactado. La aplicación además le si en ese día nadie del equipo de investigación lo contactó. Asimismo le permitirá contacto inmediato con su monitor a cargo, con la central del estudio, o con un médico del estudio, dependiendo de su necesidad-

- Una segunda dosis de la vacuna se le colocará de la misma manera después de tres semanas.
- A un grupo de los participantes (20%, 1,200) se les tomará una muestra de sangre, que corresponde en cantidad a dos cucharaditas de té, de seguridad, después de dos semanas de la segunda dosis, y otra seis meses después de la segunda dosis. A todos los participantes se les tomará una muestra de sangre de la misma cantidad de las anteriores, por su seguridad, al final del estudio.

Nosotros estaremos atentos a cualquier síntoma a través de llamadas que le haremos cada día. En esas llamadas también se le preguntará por algún signo o síntoma para verificar que está bien de salud o si tienen algún signo de haberse infectado con el SARS-CoV-2.

Usted podrá avisar la presencia de cualquier molestia al personal del estudio, rápidamente por teléfono, en cualquier momento del día. Si en algún momento usted presenta fiebre (temperatura mayor a 38 grados) que no baja con su medicación o tiene sensación de falta de aire o dificultad para respirar o se siente desorientado o confundido, tiene dolor en el pecho o ve que sus labios se han vuelto de color azul, deberá acudir de inmediato al hospital.

#### ¿CUÁLES SON LOS RIESGOS E INCOMODIDADES?

Usted puede experimentar algunas molestias o efectos no deseados (efectos adversos) debido a la inyección de la vacuna.

##### En el lugar de la vacuna:

- Dolor
- Endurecimiento
- Hinchazón
- Sarpullido
- Enrojecimiento
- Picazón

##### En general:

- Fiebre
- Diarrea
- Estreñimiento
- Dificultad para pasar alimentos
- Pérdida del apetito
- Vómitos
- Nauseas
- Dolor muscular en lugares de no vacunación
- Dolor en las articulaciones
- Dolor de cabeza
- Tos

versión 1.2 - 17 de Agosto del 2020

(4/8)



- Dificultad para respirar
- Picazón en la piel, en lugares de no vacunación
- Anomalías (cambios) en la piel y mucosas
- Reacciones alérgicas agudas
- Fatiga/cansancio.

En las fases previas del estudio se observó que menos del 15% de pacientes refiere dolor leve en el lugar de la inyección, y menos del 5% presentó fiebre u otras molestias como náuseas.

No se observó ningún evento adverso serio en los estudios preliminares con esta vacuna.

Un riesgo muy improbable es que los individuos vacunados desarrollen enfermedad severa en vez de estar protegidos. No tenemos ninguna razón para pensar que esto puede ocurrir con ninguna de estas dos vacunas, pero el estudio contempla una evaluación temprana y muy detallada a cada persona que desarrolla síntomas para detectar si esto pudiera ocurrir y para prevenir sus consecuencias.

Si usted llegara a presentar alguna de las molestias mencionadas arriba, no dude en comunicarse inmediatamente con nosotros. El médico del estudio le indicará medicamentos para aliviarlas. Si las molestias no pasan en 24 horas, será preciso que vaya al centro donde fue vacunado para que el médico lo examine y le dé el manejo adecuado. El costo de su transporte y manejo médico serán cubiertos por el estudio.

**EMBARAZO**

Si usted es mujer y está en condiciones de quedar embarazada, antes de recibir cada dosis de vacuna se le hará una prueba en orina para descartar embarazo, sin costo alguno.

La vacuna en investigación podría tener efectos perjudiciales para el feto. Por estas razones si usted es mujer y está aún en condiciones de quedar embarazada necesitará usar medidas efectivas para prevenir el embarazo (por ejemplo, métodos anticonceptivos orales o inyectables, métodos de doble barrera, implantes hormonales, dispositivo intrauterino). Si usted no está utilizando ningún método para evitar el embarazo, el estudio le entregará sin costo, métodos de barrera (preservativos). Si su pareja y usted deciden utilizar métodos hormonales o dispositivos intrauterinos, deberá acudir a un profesional de salud para que se lo indique y el costo del método será reembolsado. Si usted ya utiliza algún método anticonceptivo, el estudio le reembolsará el costo de éstos para que usted y/o su pareja los utilicen durante al menos los tres primeros meses después de la segunda dosis de la vacuna.

Si usted queda embarazada durante los tres meses posteriores a la vacunación, será referida al servicio de obstetricia y se le hará un seguimiento hasta el nacimiento. Se hará seguimiento a su bebé hasta los seis meses, por razones de seguridad.

Si usted es varón y su pareja quedara embarazada durante los tres meses posteriores a la vacunación, su pareja deberá firmar el consentimiento informado para pareja embarazada para hacerle el seguimiento correspondiente a ella y a su bebé hasta los seis meses, por razones de seguridad.

**¿MI PARTICIPACIÓN TIENE UN COSTO?**

Los costos de cualquier procedimiento que se le realice como parte de la investigación y de la medicación por si se observa algún efecto adverso relacionado a la vacuna que se le dará, serán cubiertos en su totalidad por el estudio. Si usted sufre algún daño relacionado a la vacuna del estudio o a cualquier prueba o procedimiento que se le haga como parte de la investigación, su tratamiento será cubierto por el estudio. Para ello, el patrocinador, Universidad Peruana Cayetano Heredia, ha contratado un póliza de seguro para



cubrir los costos de atención en caso usted sufriera algún daño relacionado a la investigación, durante toda su participación.

Usted no deberá acudir al centro de investigación donde fue vacunado más veces de las que le hemos explicado en este consentimiento. Sin embargo, si hubiera necesidad de asistir por alguna razón relacionada a su seguridad, previa coordinación con el equipo de investigación, se le hará un reembolso de 50 soles por gastos que esto le ocasione.

#### **¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS?**

Usted estará colaborando con el conocimiento de la enfermedad del COVID-19 y la posible confirmación de la eficacia y seguridad de una vacuna para prevenir esta enfermedad. Si las vacunas son eficaces, usted puede estar en el grupo de las personas que reciben la vacuna, que son 2 de cada 3 participantes. Si se demuestra que las vacunas son eficaces y usted recibió placebo, usted será priorizado para recibir la vacuna en cuanto el estudio termine. Al tener seguimiento diario, si usted se infecta con COVID-19 su diagnóstico será más temprano que el resto de la población. La sociedad se podría beneficiar de los resultados de este estudio si se demuestra que la vacuna es eficaz y segura contra el COVID-19.

No se le dará ninguna compensación económica por participar en este estudio.

#### **¿EXISTEN VACUNAS ALTERNATIVAS PARA COVID-19?**

A la fecha no existe ninguna vacuna comercial que haya probado ser efectiva para el COVID-19. Todas las vacunas candidatas están en fases de investigación como esta vacuna.

#### **¿CÓMO SE PROTEGE MI PRIVACIDAD?**

Nosotros guardaremos sus respuestas a las preguntas y los resultados de sus pruebas por códigos y no con nombres. Nadie sabrá que usted participó en este estudio, excepto la persona que le hace las preguntas y los investigadores que desarrollan el estudio. Todos los documentos con información personal serán guardados bajo llave en las oficinas del estudio. Si se publican los resultados de este estudio, no se nombrará o identificará a las personas que participaron en el estudio.

Sus datos no serán mostrados a ninguna persona ajena al estudio sin su permiso. Sin embargo, sus archivos pueden ser revisados por personal de las entidades regulatorias que supervisan y regulan este protocolo para asegurar la seguridad y la conducción adecuada del estudio.

#### **¿PODRÍA SER RETIRADO DEL ESTUDIO?**

Usted puede ser retirado del estudio sin su consentimiento si desarrolla algún tipo de condición que puede hacer peligroso el continuar con su participación, es decir, si desarrolla una condición en la cual está contraindicado que permanezca en el grupo de estudio. Estos criterios serán evaluados por un médico del estudio y el investigador principal tomará la decisión de su retiro.

#### **¿SE PODRÍA SUSPENDER EL ESTUDIO ANTES DE TERMINAR?**

Las personas son evaluadas en estudios como este con frecuencia y no existen razones para creer que el estudio será interrumpido. Sin embargo, el estudio podría terminar antes de haber completado los 6,000 participantes, por las siguientes razones: 1) Si ocurren muchos efectos adversos; 2) Si los efectos adversos ocurren más en uno de los grupos comparado a los otros; 3) Si hay dificultad para incluir participantes en el estudio; 4) Si se demuestra tempranamente que alguna de las vacunas es eficaz; o 5) Si hay nueva información de otros estudios que haga innecesaria la información que se generará si se continúa con este estudio.

versión 1.2 - 17 de Agosto del 2020

(6/8)



**PREGUNTAS**

Si después usted tiene alguna pregunta sobre este estudio, por favor contacte al investigador principal Dr. Germán Málaga (Teléfono 24 horas 992768300). Si usted tiene alguna pregunta sobre los aspectos éticos de este estudio, o si usted piensa que ha sido perjudicado o no se le ha tratado justamente, por favor contacte al Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la evaluación y supervisión éticas de los Ensayos Clínicos de la enfermedad COVID-19 (CNTEI-COVID-19), el cual ha revisado y aprobado este estudio para asegurarse que los participantes de la investigación estén protegidos. Puede comunicarse al correo electrónico: [comite\\_etica\\_covid19@ins.gob.pe](mailto:comite_etica_covid19@ins.gob.pe) y/o con el Dr. Aldo Vivar, presidente del CNTEI-COVID-19, al teléfono: 992705648. Si además, usted piensa que sus derechos no son respetados o tiene que hacer alguna denuncia, puede contactarse con la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud (INS), entidad que supervisa esta investigación, a través del teléfono 7481111 anexo 2191, o escribir un correo electrónico a [consultaensayos@ins.gob.pe](mailto:consultaensayos@ins.gob.pe), o enviar una carta a Mesa de Partes del INS; o ir en persona a las oficinas que están en la siguiente dirección: Cápac Yupanqui 100, Jesús María, Lima.

**PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Le recordamos que su participación en este estudio es completamente VOLUNTARIA. Usted puede negarse a participar o puede interrumpir su participación cuando quiera sin perder los beneficios que le corresponden. Si usted interrumpe su participación, recibirá el tratamiento que actualmente es usado para combatir la enfermedad que usted presenta y no habrá ningún perjuicio en su cuidado médico futuro o su participación en estudios posteriores.

**CONSENTIMIENTO**

Yo he leído con detenimiento el formato de consentimiento informado, me han informado sobre el propósito de este estudio, los procedimientos, los riesgos, lo que se espera de mí y mis derechos. Además, se me ha dado la oportunidad de discutirlo y de hacer preguntas siendo respondidas adecuadamente. Por medio de este documento, acepto voluntariamente participar en este estudio, comprendiendo que si deseo me puedo retirar en cualquier momento sin ser perjudicada(o) en mi cuidado médico habitual luego de ello. Entiendo que recibiré una copia del consentimiento informado, con fecha, hora y con las firmas.

Firmas:

Nombre del participante	Firma	Fecha/Hora

Para el representante legal (si corresponde)

versión 1.2 - 17 de Agosto del 2020		

(7/8)



Nombre del Representante Legal

Firma

Fecha/Hora

Para el testigo (si corresponde)

He sido testigo de la lectura exacta del formato de consentimiento informado para el potencial sujeto de investigación y éste ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el sujeto ha dado su consentimiento libremente.

\_\_\_\_\_  
Nombre del **testigo**  
(Si el participante es iletrado)

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha/Hora

Le he explicado este proyecto al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que él comprende la información escrita en este documento y accede a participar de manera voluntaria.

\_\_\_\_\_  
Nombre del **investigador**

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha/Hora

versión 1.2 - 17 de Agosto del 2020

(8/8)



**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PAREJA EMBARAZADA**

<b>TÍTULO</b>	“Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo paralelo para evaluar la seguridad y eficacia protectora de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 en la población sana de 18 años o más, en Perú”
<b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b>	Dr. Germán Málaga
<b>INSTITUCIÓN</b>	<b>Universidad Peruana Cayetano Heredia (Centro de Estudios Clínicos–UPCH)</b>
<b>PATROCINADOR</b>	Universidad Peruana Cayetano Heredia

**INTRODUCCIÓN**

Le estamos alcanzando este documento de consentimiento porque usted está embarazada y su pareja estaba participando en un estudio de investigación en el que se le vacunó con una vacuna contra el coronavirus, aproximadamente en las fechas en que usted quedó embarazada. No sabemos si esa vacuna pudiera tener algún efecto en el esperma, por lo que le pedimos autorización para recolectar información médica sobre usted, su embarazo y su hijo. Esta información se la pediremos a usted, de su ginecólogo y/o del pediatra de su hijo por los primeros seis meses desde el nacimiento.

Este estudio experimental es realizado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Lima-Perú) para evaluar si dos vacunas contra el coronavirus son eficaces para protegerlo de la infección y evaluar también si son seguros.

Para que pueda decidir si desea permitirnos el acceso a su información y su decisión sea adecuada, queremos que usted lea esta información. Este documento puede tener algunas palabras que no entienda y necesiten ser explicadas con más detalle. Por favor, pregunte en cualquier momento lo que no entienda a su médico tratante o a cualquiera de los médicos del estudio, para que le expliquen mejor o le den información de algo que no esté claro. Haga todas las preguntas que sean necesarias para que pueda entender bien cómo sería su participación en el estudio. Nosotros estaremos dispuestos a responder y aclarar todas sus dudas con gusto. Si usted decide no compartir la información, esto no afectará su futura atención médica y seguirá recibiendo el manejo estándar en caso presente alguna condición médica futura. Cuando no tenga dudas acerca de su participación y tome la decisión de participar voluntariamente, usted deberá firmar este documento que se llama formato de consentimiento informado y se le dará una copia con las firmas completas de usted o de su representante legal como participante, de un testigo en caso usted no sepa leer o escribir y del investigador.

**¿QUÉ LE ESTAMOS PIDIENDO?**

Le pedimos autorización para recolectar información médica sobre usted, su embarazo y su hijo, por los primeros seis meses desde el nacimiento, que será utilizada solamente por los médicos del estudio, los investigadores y el patrocinador. Estos datos se conservarán por diez años. Esto es completamente voluntario y no es parte de su atención médica. Otros que pueden acceder a su información son los profesionales que supervisan el estudio y las autoridades. La información se mantendrá en estricta confidencialidad. Cuando se haga público el resultado del estudio, no se revelará ningún dato identificable de los participantes o sus allegados.

**¿POR QUÉ SE LO PEDIMOS?**

En el estudio en el que participa su pareja, los participantes reciben una vacuna experimental contra el Covid-19 o una inyección parecida pero sin vacuna que se llama placebo. Para poder evaluar la eficacia de las vacunas, ninguno de los participantes ni los investigadores saben que ha recibido una persona hasta el fin del estudio. Le pedimos autorización para recolectar información médica sobre usted, su embarazo y su hijo, por los primeros seis meses desde el nacimiento, que será utilizada solamente por los médicos del estudio, los investigadores y el patrocinador. Esta información se utilizará para confirmar que los hijos de padres vacunados no presentarán ninguna señal de haber sido afectados por la vacunación de su padre. Esto es completamente voluntario y no es parte de su atención médica.

**¿MI PARTICIPACIÓN TIENE UN COSTO?**

No, ni tampoco se le dará ninguna compensación económica por compartir esta información. Los costos de su control gestacional, parto y atención de su hijo siguen siendo su responsabilidad.

**¿ESTO TIENE ALGUN RIESGO PARA MI SALUD O PARA LA DE MI HIJO?**

No. No se realizará ningún examen, procedimiento o exámenes, solo le pediremos información.

**¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS?**

Usted estará colaborando con el conocimiento de la enfermedad del COVID-19 y la posible confirmación de la eficacia y seguridad de una vacuna para prevenir esta enfermedad.

**¿CÓMO SE PROTEGE MI PRIVACIDAD?**

Nosotros guardaremos su información por códigos y no con nombres. Nadie sabrá que usted participó en este estudio, excepto la persona que le hace las preguntas y los investigadores que desarrollan el estudio. Todos los documentos con información personal serán guardados bajo llave en las oficinas del estudio. Si se publican los resultados de este estudio, no se nombrará o identificará a las personas que participaron en el estudio. Sus datos no serán mostrados a ninguna persona ajena al estudio sin su permiso. Sin embargo, sus archivos pueden ser revisados por personal de las entidades regulatorias que supervisan y regulan este protocolo para asegurar la seguridad y la conducción adecuada del estudio.

**PREGUNTAS**

Si después usted tiene alguna pregunta sobre este estudio, por favor contacte al investigador principal Dr. Germán Málaga (Teléfono 24 horas 992768300). Si usted tiene alguna pregunta sobre los aspectos éticos de este estudio, o si usted piensa que ha sido perjudicado o no se le ha tratado justamente, por favor contacte al Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la evaluación y supervisión éticas de los Ensayos Clínicos de la enfermedad COVID-19 (CNTEI-COVID-19), el cual ha revisado y aprobado este estudio para asegurarse que los participantes de la investigación estén protegidos. Puede comunicarse al correo electrónico: [comite\\_etica\\_covid19@ins.gob.pe](mailto:comite_etica_covid19@ins.gob.pe) y/o con el Dr. Aldo Vivar, presidente del CNTEI-COVID-19, al teléfono: 992705648. Si además, usted piensa que sus derechos no son respetados o tiene que hacer alguna denuncia, puede contactarse con la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud (INS), entidad que supervisa esta investigación, a través del teléfono 7481111 anexo 2191, o escribir un correo electrónico a [consultaensayos@ins.gob.pe](mailto:consultaensayos@ins.gob.pe), o enviar una carta a Mesa de Partes del INS; o ir en persona a las oficinas que están en la siguiente dirección: Cápac Yupanqui 100, Jesús María, Lima.

**PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Le recordamos que su participación en este estudio es completamente VOLUNTARIA. Si no está de acuerdo, o cambia de opinión, no afectará de ninguna manera la participación de su pareja en este estudio de investigación.

**CONSENTIMIENTO**

Yo he leído con detenimiento el formato de consentimiento informado, me han informado sobre el propósito de este requerimiento, los procedimientos, los riesgos, lo que se espera de mí y mis derechos. Además, se me ha dado la oportunidad de discutirlo y de hacer preguntas siendo respondidas adecuadamente. Por medio de este documento, acepto voluntariamente el acceso del personal del estudio a la información médica sobre mí, mi embarazo y mi hijo, por los primeros seis meses desde el nacimiento. Comprendo que puedo retirar esta autorización en cualquier momento sin ser perjudicada en mi cuidado médico habitual luego de ello. Entiendo que recibiré una copia del consentimiento informado, con fecha, hora y con las firmas.

Firmas:

\_\_\_\_\_  
Nombre del **participante**                      Firma                      Fecha/Hora

Para el representante legal (si corresponde)

\_\_\_\_\_  
Nombre del Representante Legal                      Firma                      Fecha/Hora

Para el testigo (si corresponde)

He sido testigo de la lectura exacta del formato de consentimiento informado para el potencial sujeto de investigación y éste ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el sujeto ha dado su consentimiento libremente.

\_\_\_\_\_  
Nombre del **testigo**                      Firma                      Fecha/Hora  
(Si el participante es iletrado)

Le he explicado este proyecto al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que él comprende la información escrita en este documento y accede a participar de manera voluntaria.

\_\_\_\_\_  
Nombre del **investigador**                      Firma                      Fecha/Hora

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

TÍTULO

“Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo paralelo para evaluar la seguridad y eficacia protectora de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 en la población sana de 18 años o más, en Perú”

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Germán Málaga

INSTITUCIÓN

Universidad Peruana Cayetano Heredia  
(Centro de Estudios Clínicos-UPCH)

PATROCINADOR

Universidad Peruana Cayetano Heredia

**Invitación a pacientes a participar en un estudio de investigación que evalúa la eficacia y la seguridad de una vacuna candidata contra la enfermedad del coronavirus (COVID-19)**

HOJA INFORMATIVA

**INTRODUCCIÓN**

Lo invitamos a participar de este estudio experimental realizado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Lima-Perú) - **Centro de Estudios Clínicos-UPCH (Lima-Perú)** y de la **Unidad de Ensayos Clínicos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Lima-Perú)**, para evaluar si dos vacunas contra el coronavirus son eficaces para protegerlo de la infección y evaluar también si son seguros. Lo estamos invitando porque usted es una persona sana sin manifestaciones de la infección. **Este estudio será realizado solo en el Perú.**

La infección por el coronavirus (Covid 19, también llamado SARS-COV-2), en la mayoría de las personas (80%) no causa síntomas. En el resto de las personas causa síntomas que en su mayoría son similares a un resfriado común pero un grupo más reducido presenta síntomas de severos, principalmente neumonías que pueden ser letales. A la fecha, los tratamientos no son totalmente eficaces contra esta enfermedad y tampoco está disponible una vacuna que proteja eficazmente.

Para que pueda decidir si desea participar del estudio y su decisión sea adecuada, queremos que usted lea esta información. Este documento puede tener algunas palabras que no entienda y necesiten ser explicadas con más detalle. Por favor, pregunte en cualquier momento lo que no entienda a su médico tratante o a cualquiera de los médicos del estudio, para que le expliquen mejor o le den información de algo que no esté claro. Haga todas las preguntas que sean necesarias para que pueda entender bien cómo sería su participación en el estudio. Nosotros estaremos dispuestos a responder y aclarar todas sus dudas con gusto. Si usted decide no participar en este estudio, esto no afectará su futura atención médica y seguirá recibiendo el manejo estándar en caso presente alguna condición médica futura.

Usted participará en este estudio solamente si así lo decide y puede retirarse del estudio en cualquier momento, sin que se vea afectado ninguno de sus derechos. Cuando no tenga dudas acerca de su participación en el estudio y tome la decisión de participar voluntariamente, usted deberá firmar este documento que se llama formato de consentimiento informado y se le dará una copia con las firmas completas de usted o de su representante legal como participante, de un testigo en caso usted no sepa leer o escribir y del investigador.

**¿DE QUÉ TRATA EL ESTUDIO?**

Estamos haciendo este estudio con el fin de evaluar si dos vacunas candidatas contra el coronavirus son eficaces para proteger de la infección y si son seguras, es decir que no causen eventos adversos importantes. Estas vacunas ya han sido probadas en un grupo menor de personas y han demostrado ser eficaces y seguras. Sin embargo para confirmar su eficacia y seguridad deben ser evaluadas en un grupo mayor de personas y comparado contra **placebo** (que es una inyección similar pero que **no tiene la vacuna en estudio**).

El estudio en una primera etapa incluye 6,000 participantes. Se ha considerado ampliar este número a 12,000.



que al igual que los anteriores participantes serán divididos en tres grupos y su grupo será escogido a la suerte, como si se tirase una moneda o un dado, y podrá ser alguno de los siguientes:

- Grupo A: Vacuna candidata 1.
- Grupo B: Vacuna candidata 2.
- Grupo C: Placebo (inyección que **no contiene la vacuna**)

Usted recibirá la vacuna ambulatoriamente, es decir, que no será necesario que se hospitalice. Su participación en el estudio durará en total un año.

Después de recibir la inyección usted deberá seguir tomando todas las medidas de protección para evitar contagio por coronavirus. Esta es una vacuna experimental y no sabemos si funcionará.

Los 6,000 participantes adicionales incluirán a personas que se encuentren en mayor riesgo mayor de contagio por coronavirus, debido a su interacción frecuente y cercana con otras personas fuera de su entorno:

- Policias, vigilantes, o miembros de las fuerzas armadas.
- Trabajadores de salud de hospitales públicos.
- Conductores de transporte público y trabajadores de mercados o supermercados.
- Empleados de reparto a domicilio (delivery).
- Vendedores ambulantes, y trabajadores de limpieza pública.
- Miembros de comedores populares y clubes de madres.
- Trabajadores de fábricas que laboren en grupos grandes.

### ¿CÓMO PODRÉ INSCRIBIRME COMO VOLUNTARIO EN ESTE SEGUNDO GRUPO?

Usted ha sido llamado via telefónica con los datos de contacto que nos proporcionó la institución, grupo o sociedad de la cual forma parte.

Para que sea registrado como voluntario en el estudio deberá confirmar su deseo voluntario de participar a un monitor del equipo de investigación que guiará su registro a través de la página web del estudio. En la página web podrá leer el formato de consentimiento informado y resolverá un cuestionario que le ayudará a comprender los detalles de la investigación. Dependiendo de su elección, podrá sacar una cita para iniciar las actividades de tamizaje (firma del formato de consentimiento informado, examen físico) en su institución o en el centro de investigación.

Si usted tiene dificultad para registrarse a través de la página web, un monitor del equipo de investigación le hará una breve explicación inicial de los detalles del estudio, le dejará una copia impresa del formulario de consentimiento informado en su institución para que lo lea con detenimiento y luego lo llamará tantas veces como sea necesario para asegurarse que usted ha comprendido los detalles del estudio: procedimientos, riesgos y beneficios. Se le dará una cita para la firma del formato de consentimiento informado y el examen físico, en el centro de investigación o en su institución, según usted elija.

Los demás procedimientos del estudio después del tamizaje, randomización (asignación de su grupo de participación), toma de muestras de sangre e hisopado, vacunación y observación inmediata se harán en el centro de investigación. Parte del tamizaje incluirá una prueba rápida, con una muestra de sangre tomada de un dedo de su mano. Para ello les facilitaremos el traslado de ida y vuelta en una movilidad contratada exclusivamente para ustedes, guardando las medidas de seguridad para evitar el riesgo de contagio por coronavirus.



Las demás visitas al centro de investigación corresponderán a una segunda dosis de vacunación (en caso no haya un criterio que lo excluya), a tomas de muestra de hisopado y sangre para medir anticuerpos (medir defensas de su cuerpo tras la vacuna). En caso no le sea posible acudir al centro de investigación para las tomas de muestra, la visita se podrá realizar en su domicilio o en su centro de trabajo.

**¿QUIÉNES PUEDEN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN? (CRITERIOS DE INCLUSIÓN)**

Para formar parte de este estudio, usted:

- Debe estar sano y tener 18 años o más
- La evaluación física y su historia clínica, realizado por el médico del estudio deben confirmar que usted está bien de salud.
- Si es mujer y está en edad fértil (puede quedar embarazada), no debe estar en periodo de lactancia o embarazada en el momento de su participación. Deberá tener una prueba de embarazo por orina negativa, y comprometerse a no quedar embarazada en los primeros 3 meses después del inicio del estudio. Deberá haber tomado medidas anticonceptivas efectivas dentro de las dos semanas anteriores a la inclusión y continuarlas por al menos tres meses después de la última dosis.
- Durante todo el período de seguimiento del estudio, debe ser capaz y estar dispuesto a completar todos los procedimientos del estudio.
- Debe tener la capacidad de comprender los procedimientos de investigación, debe dar su consentimiento informado, firmar voluntariamente un formulario de consentimiento informado y poder cumplir con los requisitos del protocolo del estudio.

**¿QUIÉNES NO PUEDEN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN? (CRITERIOS DE EXCLUSIÓN)**

Los nombres de algunas enfermedades o medicamentos listados tal vez no le sean familiares. El investigador se encargará de absolver sus preguntas y explicar lo que no entienda.

**Usted no podrá participar en este estudio si presenta lo siguiente:**

1. Tener fiebre (temperatura axilar > 37.0 °C), tos seca, fatiga, congestión nasal, secreción nasal, dolor faríngeo, dolor muscular (mialgia), diarrea, falta de aliento y disnea o haberlos tenido dentro de los 14 días anteriores a la vacunación.
2. Haber tenido diagnóstico de síndrome respiratorio agudo severo (SARS por sus siglas en inglés), o síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS por sus siglas en inglés)
3. Temperatura corporal axilar > 37.0 °C antes de la vacunación
4. Historia de reacciones alérgicas graves (como reacciones alérgicas agudas, urticaria, disnea, edema angioneurótico o dolor abdominal) o alergia a ingredientes conocidos de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2.
5. Antecedentes de convulsiones, epilepsia, encefalopatía o enfermedad mental o antecedentes familiares.
6. Malformaciones congénitas o trastornos del desarrollo, defectos genéticos, desnutrición grave, etc.
7. Enfermedades hepáticas y renales graves.
8. Hipertensión: presión mayor que 150 (sistólica) o 90 (diastólica) mm Hg. Se incluirá a voluntarios asintomáticos con presión arterial de hasta 150 (sistólica) o 90 (diastólica) mm Hg.
9. Complicaciones diabéticas, tumores malignos, diversas enfermedades agudas o período de ataque agudo de enfermedades crónicas.
10. Inmunodeficiencia congénita o adquirida, infección por VIH, linfoma, leucemia u otras enfermedades autoinmunes.
11. Enfermedades conocidas o sospechosas, incluyendo las enfermedades respiratorias graves, las enfermedades cardiovasculares graves, las enfermedades hepáticas y renales, y los tumores malignos.
12. Historial de disfunción de la coagulación (por ejemplo, deficiencia del factor de coagulación, enfermedad de la coagulación)
13. En tratamiento anti-Tuberculosis.
14. Pacientes que reciben inmunoterapia o terapia inhibitoria en un plazo de 3 meses (oral continua o en infusión durante más de 14 días)
15. Si ha recibido alguna otra vacuna en los días previos al estudio (alguna vacuna viva atenuada dentro del



- mes anterior a esta vacuna, las otras vacunas dentro de los 14 días anteriores a esta vacuna).
16. Si ha recibido alguna transfusión sanguínea dentro de los 3 meses antes de esta vacuna.
  17. Recibió otros medicamentos de investigación dentro de los 6 meses anteriores a esta vacuna.
  18. Alguna otra condición que el investigador juzgue que no son adecuadas para participar en este ensayo clínico.

**Si ya recibió la primera dosis, usted no podrá recibir la segunda dosis si presenta lo siguiente:**

1. Prueba de embarazo en orina positiva.
2. Fiebre alta (temperatura axilar  $\geq 39.0$ ) que dura 3 días o más después de la dosis anterior de la vacuna o reacción alérgica severa.
3. Prueba molecular (hisopado para SARS-CoV-2) positiva en el día de la primera vacuna.
4. Reacciones adversas graves relacionadas causalmente con la dosis anterior de la vacuna.
5. El investigador deberá determinar si continuará participando en el estudio si se descubre que el sujeto no cumple con los criterios de inclusión de la primera dosis o con los criterios de exclusión de la primera dosis después de que se haya vacunado la dosis anterior de la vacuna.
6. Si ya se alcanzó el resultado del estudio clínico.
7. Otros motivos de exclusión según el investigador.

#### **¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO?**

Si usted acepta participar en el estudio, primero deberá firmar este formato y recibir una copia o deberá dar su consentimiento verbal, como se le explicó anteriormente. Luego, se realizarán las siguientes actividades, sin costo alguno:

- Un médico lo entrevistará y le realizará un examen físico completo, buscando que no haya condiciones de salud que puedan afectar su participación en el estudio.
- Se le hará una prueba de hisopado para SARS-COV-2.
- Se le tomará una muestra de sangre que corresponde en cantidad a dos cucharaditas de té, para evaluar que el sistema sanguíneo, el sistema hepático y renal estén en buen estado, y para medir sus niveles de anticuerpos contra el SARS-COV-2.
- Si usted es mujer en edad fértil (15-49 años) o está en posibilidad de tener hijos, se le hará una prueba en orina para descartar embarazo, debido a que, si lo está, no podrá participar de este estudio.
- Si usted ha cumplido con todos los criterios de inclusión y no tiene ninguno de los criterios de exclusión, podrá participar en este estudio.
- Se le asignará a uno de tres grupos de manera aleatoria, es decir al azar.
- La vacuna que le toque recibir de acuerdo a su grupo le será administrada en este establecimiento de salud a través de una inyección intramuscular en el hombro. Ni usted ni el personal del estudio sabrá si usted está recibiendo una de las dos vacunas contra el coronavirus o una inyección llamada placebo, que no contiene la vacuna.
- Usted será observado en este establecimiento durante media hora y posteriormente el equipo del estudio se contactará con usted todos los días para preguntarle sobre algún síntoma que pueda ser de cuidado, incluyendo los del listado de la siguiente página. Este contacto telefónico se dará durante todo el año de su participación en el estudio.  
Con su autorización se instalará en su teléfono celular una aplicación que le servirá como un atajo o manera rápida de reportar que ese día usted no tiene molestias y no desea ser contactado. La aplicación además le si en ese día nadie del equipo de investigación lo contactó. Asimismo le permitirá contacto inmediato con su monitor a cargo, con la central del estudio, o con un médico del estudio, dependiendo de su necesidad.
- Una segunda dosis de la vacuna se le colocará de la misma manera después de tres semanas, salvo que haya un criterio que lo excluya (ver líneas arriba).
- Se les tomará a los 12,000 participantes una muestra de sangre, que corresponde en cantidad a dos cucharaditas de té, de seguridad, después de dos semanas de la segunda dosis (día 35) y otra al final del estudio, 360 días después de la segunda dosis (día 381), por su seguridad..



- A un grupo de 1,200 participantes se les tomará una muestra de sangre de la misma cantidad que las anteriores cuatro semanas después de la segunda dosis (día 49) y otra 180 días después de la segunda dosis (día 201).
- Se le hará una segunda prueba de hisopado para SARS-CoV-2, 14 días después de la segunda dosis (día 35).

Nosotros estaremos atentos a cualquier síntoma a través de llamadas que le haremos cada día. En esas llamadas también se le preguntará por algún signo o síntoma para verificar que está bien de salud o si tienen algún signo de haberse infectado con el SARS-CoV-2.

Usted podrá avisar la presencia de cualquier molestia al personal del estudio, rápidamente por teléfono, en cualquier momento del día. Si en algún momento usted presenta fiebre (temperatura mayor a 38 grados) que no baja con su medicación o tiene sensación de falta de aire o dificultad para respirar o se siente desorientado o confundido, tiene dolor en el pecho o ve que sus labios se han vuelto de color azul, deberá acudir de inmediato al hospital.

#### ¿CUÁLES SON LOS RIESGOS E INCOMODIDADES?

Usted puede experimentar algunas molestias o efectos no deseados (efectos adversos) debido a la inyección de la vacuna.

##### En el lugar de la vacuna:

- Dolor
- Endurecimiento
- Hinchazón
- Sarpullido
- Enrojecimiento
- Picazón

##### En general:

- Fiebre
- Diarrea
- Estreñimiento
- Dificultad para pasar alimentos
- Pérdida del apetito
- Vómitos
- Nauseas
- Dolor muscular en lugares de no vacunación
- Dolor en las articulaciones
- Dolor de cabeza
- Tos
- Dificultad para respirar
- Picazón en la piel, en lugares de no vacunación
- Anomalías (cambios) en la piel y mucosas
- Reacciones alérgicas agudas
- Fatiga/cansancio.

En las fases previas del estudio se observó que menos del 15% de pacientes refiere dolor leve en el lugar de la inyección, y menos del 5% presento fiebre u otras molestias como nauseas.

No se observó ningún evento adverso serio en los estudios preliminares con esta vacuna.

Uno de los participantes del estudio ha presentado síntomas neurológicos en los miembros inferiores, que están siendo evaluados en un hospital de referencia. Estas molestias podrían corresponder a un síndrome llamado Guillain Barre, pero aún estamos investigando su posible relación con el producto de investigación. En más de 60,000 participantes en estudios con estas vacunas no se ha reportado ningún otro caso anteriormente.

Un riesgo muy improbable es que los individuos vacunados desarrollen enfermedad severa en vez de estar protegidos. No tenemos ninguna razón para pensar que esto puede ocurrir con ninguna de estas dos vacunas, pero el estudio contempla una evaluación temprana y muy detallada a cada persona que desarrolla síntomas para detectar si esto pudiera ocurrir y para prevenir sus consecuencias.

Si usted llegara a presentar alguna de las molestias mencionadas arriba, no dude en comunicarse inmediatamente con nosotros. El médico del estudio le indicará medicamentos para aliviarlas. Si las molestias no pasan en 24 horas, será preciso que vaya al centro donde fue vacunado para que el médico lo examine y le dé el manejo adecuado. El costo de su transporte y manejo médico serán cubiertos por el estudio.

**Durante la toma de muestra de sangre:**

Usted podrá sentir dolor leve al momento de la toma de muestra de sangre, a manera de un pequeño piquete. Además, existe la posibilidad de que se forme un hematoma (moretón) en el lugar de la extracción; para evitarlo deberá seguir la instrucción del personal de salud, de ejercer presión firme en esa zona.

**Durante el hisopado para la prueba molecular:**

La muestra se toma del fondo de la nariz y de la garganta. Al ser zonas sensibles, usted podría experimentar algo de dolor, pero sobre todo sensación de querer estornudar, toser o lagrimear.

**EMBARAZO**

Si usted es mujer y está en condiciones de quedar embarazada, antes de recibir cada dosis de vacuna se le hará una prueba en orina para descartar embarazo, sin costo alguno.

La vacuna en investigación podría tener efectos perjudiciales para el feto. Por estas razones si usted es mujer y está aun en condiciones de quedar embarazada necesitará usar medidas efectivas para prevenir el embarazo (por ejemplo, métodos anticonceptivos orales o inyectables, métodos de doble barrera, implantes hormonales, dispositivo intrauterino). Si usted no está utilizando ningún método para evitar el embarazo, el estudio le entregará sin costo, métodos de barrera (preservativos). Si su pareja y usted deciden utilizar métodos hormonales o dispositivos intrauterinos, deberá acudir a un profesional de salud para que se lo indique y el costo del método será reembolsado. Si usted ya utiliza algún método anticonceptivo, el estudio le reembolsará el costo de éstos para que usted y/o su pareja los utilicen durante al menos los tres primeros meses después de la segunda dosis de la vacuna.

Si usted queda embarazada durante los tres meses posteriores a la vacunación, será referida al servicio de obstetricia y se le hará un seguimiento hasta el nacimiento. Se hará seguimiento a su bebé hasta los seis meses, por razones de seguridad.

Si usted es varón y su pareja quedara embarazada durante los tres meses posteriores a la vacunación, su pareja deberá firmar el consentimiento informado para pareja embarazada para hacerle el seguimiento correspondiente a ella y a su bebé hasta los seis meses, por razones de seguridad.

**¿MI PARTICIPACIÓN TIENE UN COSTO?**

Los costos de cualquier procedimiento que se le realice como parte de la investigación y de la medicación por si se observa algún efecto adverso relacionado a la vacuna que se le dará, serán cubiertos en su totalidad por el estudio. Si usted sufre algún daño relacionado a la vacuna del estudio o a cualquier prueba o procedimiento que se le haga como parte de la investigación, su tratamiento será cubierto por el estudio. Para ello, el patrocinador, Universidad Peruana Cayetano Heredia, ha contratado un póliza de seguro para



cubrir los costos de atención en caso usted sufriera algún daño relacionado a la investigación, durante toda su participación.

Usted no deberá acudir al centro de investigación donde fue vacunado más veces de las que le hemos explicado en este consentimiento. Sin embargo, si hubiera necesidad de asistir por alguna razón relacionada a su seguridad, previa coordinación con el equipo de investigación, se le hará un reembolso de 50 soles por gastos que esto le ocasione.

Si usted como participante de los grupos de riesgo mencionados en la sección "¿DE QUÉ TRATA EL ESTUDIO?" tiene una rutina de trabajo que le exija hacer fuerza con los brazos, recibirá un incentivo de 60 soles siempre y cuando su empleador le permita que descanse por lo menos un día luego de la inyección, tanto en la primera como en la segunda dosis.

#### ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS?

Usted estará colaborando con el conocimiento de la enfermedad del COVID-19 y la posible confirmación de la eficacia y seguridad de una vacuna para prevenir esta enfermedad. Si las vacunas son eficaces, usted puede estar en el grupo de las personas que reciben la vacuna, que son 2 de cada 3 participantes. Si se demuestra que las vacunas son eficaces y usted recibió placebo, usted será priorizado para recibir la vacuna en cuanto el estudio termine. Al tener seguimiento diario, si usted se infecta con COVID-19 su diagnóstico será más temprano que el resto de la población. La sociedad se podría beneficiar de los resultados de este estudio si se demuestra que la vacuna es eficaz y segura contra el COVID-19.

No se le dará ninguna compensación económica por participar en este estudio.

#### ¿EXISTEN VACUNAS ALTERNATIVAS PARA COVID-19?

A la fecha no existe ninguna vacuna comercial que haya probado ser efectiva para el COVID-19. Todas las vacunas candidatas están en fases de investigación como esta vacuna.

#### ¿CÓMO SE PROTEGE MI PRIVACIDAD?

Nosotros guardaremos sus respuestas a las preguntas y los resultados de sus pruebas por códigos y no con nombres. Nadie sabrá que usted participó en este estudio, excepto la persona que le hace las preguntas y los investigadores que desarrollan el estudio. Todos los documentos con información personal serán guardados bajo llave en las oficinas del estudio. Si se publican los resultados de este estudio, no se nombrará o identificará a las personas que participaron en el estudio.

Sus datos no serán mostrados a ninguna persona ajena al estudio sin su permiso. Sin embargo, sus archivos pueden ser revisados por personal de las entidades regulatorias que supervisan y regulan este protocolo para asegurar la seguridad y la conducción adecuada del estudio.

#### ¿PODRÍA SER RETIRADO DEL ESTUDIO?

Usted puede ser retirado del estudio sin su consentimiento si desarrolla algún tipo de condición que puede hacer peligroso el continuar con su participación, es decir, si desarrolla una condición en la cual está contraindicado que permanezca en el grupo de estudio. Estos criterios serán evaluados por un médico del estudio y el investigador principal tomará la decisión de su retiro.

#### ¿SE PODRÍA SUSPENDER EL ESTUDIO ANTES DE TERMINAR?

Las personas son evaluadas en estudios como este con frecuencia y no existen razones para creer que el estudio será interrumpido. Sin embargo, el estudio podría terminar antes de haber completado los 6,000 participantes, por las siguientes razones: 1) Si ocurren muchos efectos adversos; 2) Si los efectos adversos ocurren más en uno de los grupos comparado a los otros; 3) Si hay dificultad para incluir participantes en el estudio; 4) Si se demuestra tempranamente que alguna de las vacunas es eficaz; o 5) Si hay nueva información de otros estudios que haga innecesaria la información que se generará si se continúa con este estudio.

#### **PREGUNTAS**

Si después usted tiene alguna pregunta sobre este estudio, por favor contacte al investigador principal **Dr. Germán Málaga (Teléfono 24 horas 992768300)**. Si usted tiene alguna pregunta sobre los aspectos éticos de este estudio, o si usted piensa que ha sido perjudicado o no se le ha tratado justamente, por favor contacte al Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la evaluación y supervisión éticas de los Ensayos Clínicos de la enfermedad COVID-19 (CNTEI-COVID-19), el cual ha revisado y aprobado este estudio para asegurarse que los participantes de la investigación estén protegidos. Puede comunicarse al correo electrónico: [comite\\_etica\\_covid19@ins.gob.pe](mailto:comite_etica_covid19@ins.gob.pe) y/o con el Dr. Aldo Vivar, presidente del CNTEI-COVID-19, al teléfono: 992705648. Si además, usted piensa que sus derechos no son respetados o tiene que hacer alguna denuncia, puede contactarse con la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud (INS), entidad que supervisa esta investigación, a través del teléfono 7481111 anexo 2191, o escribir un correo electrónico a [consultaensayos@ins.gob.pe](mailto:consultaensayos@ins.gob.pe), o enviar una carta a Mesa de Partes del INS; o ir en persona a las oficinas que están en la siguiente dirección: Cápac Yupanqui 100, Jesús María, Lima.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Le recordamos que su participación en este estudio es completamente VOLUNTARIA. Usted puede negarse a participar o puede interrumpir su participación cuando quiera sin perder los beneficios que le corresponden. Si usted interrumpe su participación, recibirá el tratamiento que actualmente es usado para combatir la enfermedad que usted presenta y no habrá ningún perjuicio en su cuidado médico futuro o su participación en estudios posteriores.

#### **CONSENTIMIENTO**

Yo he leído con detenimiento el formato de consentimiento informado, me han informado sobre el propósito de este estudio, los procedimientos, los riesgos, lo que se espera de mí y mis derechos. Además, se me ha dado la oportunidad de discutirlo y de hacer preguntas siendo respondidas adecuadamente. Por medio de este documento, acepto voluntariamente participar en este estudio, comprendiendo que si deseo me puedo retirar en cualquier momento sin ser perjudicada(o) en mi cuidado médico habitual luego de ello. Entiendo que recibiré una copia del consentimiento informado, con fecha, hora y con las firmas.



Firmas:

_____	_____	_____
Nombre del <b>participante</b>	Firma	Fecha/Hora

Para el representante legal (si corresponde)

_____	_____	_____
Nombre del Representante Legal	Firma	Fecha/Hora

Para el testigo (si corresponde)

He sido testigo de la lectura exacta del formato de consentimiento informado para el potencial sujeto de investigación y éste ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el sujeto ha dado su consentimiento libremente.

_____	_____	_____	(Si
Nombre del <b>testigo</b> el participante es iletrado)	Firma	Fecha/Hora	

Le he explicado este proyecto al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que él comprende la información escrita en este documento y accede a participar de manera voluntaria.

_____	_____	_____
Nombre del <b>investigador</b>	Firma	Fecha/Hora





PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
"Año de la Universalización de la Salud"

0377

Jesús María, 16 OCT 2020

OFICIO N° 1218 -2020-OGIT/INS

Señor  
**JUAN MIYAHIRA ARAKAKI**  
Representante legal  
**UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**  
Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima

Presente.

**ASUNTO** : Informe de Enmienda al EC 051-20 Protocolo SIDIDI 203150  
**REFERENCIA**: Reg. N° 0021430 -2020

De mi consideración:

Tengo a bien dirigirme a usted, para saludarlo cordialmente y a la vez informarle que la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, ha considerado pertinente **AUTORIZAR la Solicitud de Informe de Enmienda al Ensayo Clínico 051-20** Titulado: **"ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-CoV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ"**, según protocolo SIDIDI 203150, patrocinado y representado en el Perú por **UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**. En tal sentido, el informe de enmienda corresponde a los siguientes documentos y centro de investigación:

- Protocolo N° SIDIDI 203150, Versión 1.6, con fecha 4 de Octubre del 2020
- Consentimiento informado principal, versión 1.3, con fecha 04 de octubre del 2020
- Consentimiento informado para personas con discapacidad intelectual, versión 1.1 de fecha 04 de octubre del 2020.

Centro de Investigación	Comité de Ética que aprobó la Enmienda
RCI 33-Centro de Estudios Clínicos UPCH Institución de investigación Universidad Peruana Cayetano Heredia IP: German Javier Málaga Rodríguez	Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión de Ética de los ensayos Clínicos de la Enfermedad Covid-19

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para renovar las muestras de mi consideración.

Atentamente,



R. RAUL A. TIMANA RUIZ  
Director General  
Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

RTR/CHS/MMC  
Reg. Exp 0021430-20  
EC 051-20

Cápac Yupanqui No. 1400, Jesús María, Lima 11  
Central 748-1111 / Página Web [www.ins.gob.pe](http://www.ins.gob.pe)

Jefatura  
Cápac Yupanqui N° 1400  
Jesús María - Lima 11  
Central 748-1111  
e-mail: [jefatura@ins.gob.pe](mailto:jefatura@ins.gob.pe)  
[postmaster@ins.gob.pe](mailto:postmaster@ins.gob.pe)  
Web: [www.ins.gob.pe](http://www.ins.gob.pe)

Centro Nacional de Salud Pública  
Cápac Yupanqui N° 1400  
Jesús María - Lima 11  
Central 748-1111  
e-mail: [cnsp@ins.gob.pe](mailto:cnsp@ins.gob.pe)

Centro Nacional de Alimentación y Nutrición  
Tudón y Bueno N° 276  
Jesús María - Lima 11  
Central 748-1111  
e-mail: [cnan@ins.gob.pe](mailto:cnan@ins.gob.pe)

Centro Nacional de Control de Calidad  
Av. Defensores del Moro N° 2268 (ex Huaylas)  
Chorrillos - Lima 9  
Central 748-0000  
e-mail: [cncc@ins.gob.pe](mailto:cncc@ins.gob.pe)

Centro Nacional de Productos Biológicos  
Av. Defensores del Moro N° 2268 (ex Huaylas)  
Chorrillos - Lima 9  
Central 748-0000  
e-mail: [cnpp@ins.gob.pe](mailto:cnpp@ins.gob.pe)

Centro Nacional de Salud Intercultural  
Av. Defensores del Moro N° 2268 (ex Huaylas)  
Chorrillos - Lima 9  
Central 748-0000  
e-mail: [cnsc@ins.gob.pe](mailto:cnsc@ins.gob.pe)

Centro Nacional de Salud Ocupacional y Protección del Ambiente para la Salud  
Las Américas N° 350  
Lima 14  
Central 748-1111  
e-mail: [cnso@ins.gob.pe](mailto:cnso@ins.gob.pe)

Oficina General de Administración  
Av. Defensores del Moro N° 2268 (ex Huaylas)  
Chorrillos - Lima 9  
Central 748-0000  
e-mail: [ogad@ins.gob.pe](mailto:ogad@ins.gob.pe)



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
"Año de la Universalización de la Salud"

0370

Jesús María, 10 DE SET. 2020

OFICIO N° 1192.-2020-OGITT/INS

Señor  
**JUAN MIYAHIRA ARAKAKI**  
Representante legal  
**UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**  
Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima

Jefatura  
Cápac Yupanqui N° 1400  
Jesús María - Lima 11  
Central: 748-1111  
e-mail: jefatura@ins.gob.pe  
postmaster@ins.gob.pe  
Web: www.ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud Pública  
Cápac Yupanqui N° 1400  
Jesús María - Lima 11  
Central: 748-1111  
e-mail: cnsp@ins.gob.pe

Centro Nacional de Alimentación y Nutrición  
Tizón y Bueno N° 276  
Jesús María - Lima 11  
Central: 748-1111  
e-mail: cnan@ins.gob.pe

Centro Nacional de Control de Calidad  
Av. Defensores del Morro  
N° 2266 (ex Huaylas)  
Chomillas - Lima 9  
Central: 748-0000  
e-mail: cncc@ins.gob.pe

Centro Nacional de Productos Biológicos  
Av. Defensores del Morro  
N° 2266 (ex Huaylas)  
Chomillas - Lima 9  
Central: 748-0000  
e-mail: cnpb@ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud Intercultural  
Av. Defensores del Morro  
N° 2266 (ex Huaylas)  
Chomillas - Lima 9  
Central: 748-0000  
e-mail: cnsi@ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud Ocupacional y Promoción del Ambiente para la Salud  
Las Amapolas N° 350  
Lince - Lima 14  
Central: 748-1111  
e-mail: cnsos@ins.gob.pe

Oficina General de Administración  
Av. Defensores del Morro  
N° 2266 (ex Huaylas)  
Chomillas - Lima 9  
Central: 748-0000  
e-mail: oga@ins.gob.pe

Presente -

**ASUNTO** : Informe de Enmienda al EC 051-20 Protocolo SIDIDI 203150  
**REFERENCIA**: Reg. N° 00020861-2020

De mi consideración:

Tengo a bien dirigirme a usted, para saludarlo cordialmente y a la vez manifestarle que la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT), ha considerado pertinente **AUTORIZAR** la solicitud de **Informe de Enmienda al Ensayo Clínico 051-20** Titulado: **"ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-CoV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ"**, según protocolo **SIDIDI 203150**, patrocinado y representado en el Perú por **UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**. Dicho informe de enmienda corresponde al siguiente documento y centros de investigación:

- o Protocolo de investigación N° SIDIDI 203150, versión 1.5 de fecha 11 de septiembre del 2020

Centro de Investigación	Comité de Ética que aprobó la Enmienda
Universidad Peruana Cayetano Heredia RCI 33 Centro de Estudios Clínicos - UPCH IP: Germán Javier Málaga Rodríguez	Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión de Ética de los ensayos Clínicos de la Enfermedad COVID-19
Servicios Médicos UNMSM RCI 34 Unidad de Ensayos Clínicos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos IP: Eduardo Rómulo Ticona Chávez	

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para renovar las muestras de mi consideración.

Atentamente,

  
 Msc. RAUL A. TIMANÁ RUIZ  
 Director General  
 Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica  
 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

RTR/USM/C  
Reg. Exp. 00020861-20  
EC: 051-20

Cápac Yupanqui No. 1400, Jesús María, Lima 11  
Central 748-1111 / Página Web: www.ins.gob.pe



03+5

Jesús María, 16 DIC. 2020

OFICIO N° 598-2020-OGIT/INS

Señor  
**JUAN MIYAHIRA ARAKAKI**  
Representante legal  
**UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**  
Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima

Jefatura  
Cápac Yupanqui N° 1400  
Jesús María - Lima 11  
Central 748-1111  
e-mail: inf@ins.gob.pe  
postmaster@ins.gob.pe  
Web: www.ins.gob.pe

Centro Nacional  
de Salud Pública  
Cápac Yupanqui N° 1400  
Jesús María - Lima 11  
Central 748-1111  
e-mail: cns@ins.gob.pe

Centro Nacional de  
Alimentación y Nutrición  
Tobón y Bueno N° 276  
Jesús María - Lima 11  
Central 748-1111  
e-mail: cnan@ins.gob.pe

Centro Nacional  
de Control de Calidad  
de Defensores del Morro  
N° 2268 (ex Huaylas)  
Chorrillos - Lima 9  
Central 748-0000  
e-mail: cnc@ins.gob.pe

Centro Nacional  
de Productos Biológicos  
Av. Defensores del Morro  
N° 2268 (ex Huaylas)  
Chorrillos - Lima 9  
Central 748-0000  
e-mail: cnpb@ins.gob.pe

Centro Nacional  
de Salud Intercultural  
Av. Defensores del Morro  
N° 2268 (ex Huaylas)  
Chorrillos - Lima 9  
Central 748-0000  
e-mail: cnsi@ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud  
Ocupacional y Protección del  
Ambiente para la Salud  
Las Américas N° 350  
Lima - Lima 14  
Central 748-1111  
e-mail: cncos@ins.gob.pe

Oficina General  
de Administración  
Av. Defensores del Morro  
N° 2268 (ex Huaylas)  
Chorrillos - Lima 9  
Central 748-0000  
e-mail: oga@ins.gob.pe

Presente -  
**ASUNTO :** Informe de Enmienda al EC 051-20 Protocolo SIDIDI 203150  
**REFERENCIA:** Reg. N° 00027198 -2020

De mi consideración:

Tengo a bien dirigirme a usted, para saludarlo cordialmente y a la vez informarle que la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, ha considerado pertinente **AUTORIZAR** la **Solicitud de Informe de Enmienda al Ensayo Clínico 051-20** Titulado: **"ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-CoV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ"**, según protocolo SIDIDI 203150 patrocinado y representado en el Perú por **UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**. En tal sentido, el informe de enmienda corresponde a los siguientes documentos y centros de investigación:

**RCI 33**

- Consentimiento informado principal, versión 1.4 de fecha 15 de diciembre del 2020
- Consentimiento informado para personas con discapacidad intelectual, versión 1.2 de fecha 15 de diciembre del 2020.

Centro de Investigación	Comité de Ética que aprobó la Enmienda
RCI 33- Centro de Estudios Clínicos – UPCH de la institución de Investigación Universidad Peruana Cayetano Heredia IP: German Javier Málaga Rodríguez	Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión de Ética de los ensayos Clínicos de la Enfermedad COVID-19

**RCI 34**

- Consentimiento informado principal, versión 1.3 de fecha 15 de diciembre del 2020.
- Consentimiento informado para personas con discapacidad intelectual, versión 1.3 de fecha 15 de diciembre del 2020.

Centro de Investigación	Comité de Ética que aprobó la Enmienda
RCI 34-Unidad de Ensayos Clínicos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos Institución de Investigación Servicios Médicos UNMSM IP: Eduardo Rómulo Triona Chávez	Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión de Ética de los ensayos Clínicos de la Enfermedad COVID-19

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para renovar las muestras de mi consideración.

Atentamente

RTR/UNMSM  
Reg. Exp. 00027198-20  
EC 051-20

Cápac Yupanqui N° 1400 Jesús María Lima 11  
Central 748-1111 / Página Web: www.ins.gob.pe



Jesús María, 26 ENE. 2021

OFICIO N° 140 -2021-OGITT/INS

Señor  
JUAN MIYAHIRA ARAKAKI  
Representante legal  
UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA  
Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima

Jefatura  
Cápac Yupanqui N° 1400  
Jesús María - Lima 11  
Central: 748-1111  
e-mail: jefatura@ins.gob.pe  
pccmases@ins.gob.pe  
Web: www.ins.gob.pe

Centro Nacional  
de Salud Pública  
Cápac Yupanqui N° 1400  
Jesús María - Lima 11  
Central: 748-1111  
e-mail: cnspp@ins.gob.pe

Centro Nacional de  
Alimentación y Nutrición  
Túzon y Buzano N° 276  
Jesús María - Lima 11  
Central: 748-1111  
e-mail: cnan@ins.gob.pe

Centro Nacional  
de Control de Calidad  
Av. Defensores del Morro  
N° 2268 (ex Huaylas)  
Chorrillos - Lima 9  
Central: 748-0000  
e-mail: cncq@ins.gob.pe

Centro Nacional  
de Productos Biológicos  
Av. Defensores del Morro  
N° 2268 (ex Huaylas)  
Chorrillos - Lima 9  
Central: 748-0000  
e-mail: cnpb@ins.gob.pe

Centro Nacional  
de Salud Intercultural  
Av. Defensores del Morro  
N° 2268 (ex Huaylas)  
Chorrillos - Lima 9  
Central: 748-0000  
e-mail: cnsai@ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud  
Ocupacional y Protección del  
Ambiente para la Salud  
Las Américas N° 360  
Lima - Lima 14  
Central: 748-1111  
e-mail: censepas@ins.gob.pe

Oficina General  
de Administración  
Av. Defensores del Morro  
N° 2268 (ex Huaylas)  
Chorrillos - Lima 9  
Central: 748-0000  
e-mail: opa@ins.gob.pe

Presente -

ASUNTO : Informe de Enmienda al EC 051-20 Protocolo SIDIDI 203150  
REFERENCIA: Reg. N°0002024-21

De mi consideración:

Tengo a bien dirigirme a usted, para saludarlo cordialmente y a la vez informarle que la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, ha considerado pertinente AUTORIZAR la Solicitud de Informe de Enmienda al Ensayo Clínico 051-20 Titulado: "ENSAYO CLÍNICO DE FASE III, ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARALELO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS-CoV-2 EN LA POBLACIÓN SANA DE 18 AÑOS O MÁS, EN PERÚ", según protocolo SIDISI 203150, patrocinado y representado en el Perú por UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA. En tal sentido, el informe de enmienda corresponde al siguiente documento y centros de investigación:

- Protocolo N°SIDIDI 203150, Versión 2.0, de fecha 9 de enero del 2021

Centro de Investigación	Comité de Ética que aprobó la Enmienda
Centro de Estudios Clínicos - UPCH (RCI 33) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. IP: German Javier Málaga Rodríguez	Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión de Ética de los ensayos Clínicos de la Enfermedad COVID-19 (CNTEI-COVID19)
Unidad de Ensayos Clínicos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (RCI 34) de la Institución de Investigación Servicios Médicos UNMSM IP: Eduardo Romulo Ticona Chávez	

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para renovar las muestras de mi consideración.

Atentamente,

MEG. RAUL A. TINANA RUIZ  
Coordinador de Salud  
Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

RTRUC/AMMC  
Reg. Exp. 10002024-21  
EC: 051-20

Cápac Yupanqui No. 1400, Jesús María, Lima 11  
Central: 748-1111 / Página Web: www.ins.gob.pe

## Vacuna Inactivada contra el SARS-CoV-2 (Célula Vero)

### Fase III Protocolo de Estudio Clínico

Nombre del protocolo: Ensayo Clínico de Fase III, Aleatorio, Doble Ciego y Controlado con Placebo paralelo, para Evaluar la Seguridad y la Eficacia Protectora de la Vacuna Inactivada contra el SARS-CoV-2 en la Población Sana de 18 años o más, en Perú

Nombre del producto: Vacuna inactivada de SARS-CoV-2 (Célula Vero)	
Especificaciones: 200WU / dosis, 4µg / dosis	
Número del Protocolo: SIDISI 203150	
Fecha de la versión:	4 de octubre del 2020
Número de versión:	1.6

#### PATROCINADOR EN PERÚ

Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Av. Honorio Delgado 430, SMP, Lima 31  
Representante Legal  
Dr. Juan Miyahira

**Instituciones Auspiciadores Académicas y Científicas en el Perú**

**Universidad Peruana Cayetano Heredia**



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**



**China National Biotec Group Company Limited**

Compañía encargada de financiar el ensayo clínico y proveer los agentes de investigación.

0312

<b>Nombre del protocolo</b>	Ensayo Clínico de Fase III, Aleatorio, Doble Ciego y Controlado con Placebo paralelo, para Evaluar la Seguridad y la Eficacia Protectora de la Vacuna Inactivada contra el SARS-CoV-2 en una Población Sana de 18 años o más, en Perú
<b>Número de Protocolo</b>	SIDISI 203150
<b>Fecha de versión</b>	4 de octubre del 2020
<b>Número de versión</b>	1.6
<b>Patrocinador en Perú</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Universidad Peruana Cayetano Heredia</li> </ul> <p>Av. Honorio Delgado 430, SMP, Lima 31</p>
<b>Lider del proyecto</b>	<p>German Málaga, MD</p> <p>Universidad Peruana Cayetano Heredia</p> <p>Av. Honorio Delgado 430, SMP, Lima 31</p> <p>Tel +51 992768300</p> <p>Correo electrónico: <a href="mailto:german_malaga@upch.pe">german_malaga@upch.pe</a></p>

### Declaración del IP

Número de Protocolo	SIDISI 203150
Fecha de la versión	4 de octubre del 2020
Número de la versión	1.6

**Estoy de acuerdo en:**

- Asumir la responsabilidad de guiar correctamente la investigación clínica en la región.
- Asegurar de que este estudio se realice de acuerdo con el protocolo y los procedimientos operativos estándar para el estudio clínico.
- Asegurar de que el personal involucrado en este proyecto tenga plena conciencia de la información del producto en investigación y otras responsabilidades y obligaciones relacionadas con la investigación especificadas en este protocolo.
- Asegurar de que no se realicen cambios en el protocolo sin revisión y aprobación por escrito del patrocinador y el Comité de Ética (IEC), a menos que sea necesario eliminar los riesgos inmediatos para el sujeto o cumplir con los requisitos de la autoridad de registro (por ejemplo, aspectos administrativos del proyecto).
- Estoy completamente familiarizado con el método correcto de uso de la vacuna descrita en el protocolo y otra información proporcionada por el patrocinador, que incluye, entre otros, el siguiente contenido: folleto del investigador actual (IB) o documentos equivalentes y suplementos relevantes.
- Conozco y cumpliré el GCP, los Principios Rectores para la Gestión de la Calidad de los Ensayos Clínicos de Vacunas (Provisionales) y todos los requisitos reglamentarios existentes.

PI: **Eduardo Ticona, MD**

Firma:

Fecha: Día Mes Año

### Declaración del IP

Número de protocolo	SIDISI 203150
Fecha de versión	4 de octubre del 2020
Número de versión	Versión 1.6

**Estoy de acuerdo en:**

- Asumir la responsabilidad de guiar correctamente la investigación clínica en la región.
- Asegurar que este estudio se lleve a cabo de acuerdo con el protocolo y los procedimientos operativos estándar del estudio clínico
- Asegurar que el personal que participe en este proyecto sea plenamente consciente de la información sobre el producto en investigación y de otras responsabilidades y obligaciones relacionadas con la investigación que se especifican en este protocolo.
- Asegurar que no se hagan cambios al protocolo sin la revisión y aprobación por escrito del patrocinador y del Comité de Ética (CEI), a menos que sea necesario para eliminar los peligros inmediatos para el sujeto o para cumplir con los requisitos de la autoridad de registro (por ejemplo, los aspectos administrativos del proyecto).
- Estoy plenamente familiarizado con el método correcto de utilización de la vacuna descrito en el protocolo y con otra información proporcionada por el patrocinador, incluidos, entre otros, los siguientes contenidos: folleto del investigador actual (IB) o documentos equivalentes y suplementos pertinentes.
- Estoy familiarizado con la BPC, los Principios rectores para la gestión de la calidad de los ensayos clínicos de vacunas (provisionales) y todos los requisitos reglamentarios existentes, y los cumpliré.

**PI 2: Germán Málaga, MD**

**Fecha: Día Mes Año**

### Lista de Abreviaturas

ACE2	Enzima convertidora de angiotensina 2
ADE	Aumento de la dependencia de los anticuerpos
AE	Efecto secundario
CI	Intervalo de confianza
CDC	Centros de control y prevención de enfermedades
CoV	Coronavirus
eCRF	Formulario electrónico de Notificación de Casos
EDC	Sistema de Captura de Datos Electrónicos
FAS	Conjunto de Análisis Completo
GCP	Buenas Prácticas Clínicas
GMP	Buenas Prácticas de Producción
GMT	Título Medio Geométrico
GMI	Aumento de la Media Geométrica
IB	Manual del Investigador
ICF	Formulario de Consentimiento Informado
IEC	Comité Independiente de Ética
MERS	Síndrome respiratorio de Oriente Medio
NMPA	Administración Nacional de Productos Médicos

PPS	Conjunto de Protocolos
SAE	Efectos Secundarios Graves
SARS	Síndrome respiratorio agudo severo
SOP	Procedimiento operativo estándar
SS	Equipo de seguridad
SUSAR	Reacciones secundarias graves sospechosas e inesperadas
VDE	Enfermedad potenciada por la vacuna
OMS	Organización Mundial de la Salud

### GLOSARIO DE TÉRMINOS

**Protocolo:** Describe los antecedentes, la base teórica y el propósito de la prueba, el diseño, el método y la organización de la misma, incluidas las consideraciones estadísticas, la ejecución de la prueba y las condiciones de finalización.

**Distribución aleatoria:** Asignación aleatoria del tratamiento a los sujetos para reducir el sesgo de selección.

**Comité de Ética:** Una organización independiente compuesta por profesionales médicos, expertos legales y personal no médico. Su deber es verificar el carácter ético del protocolo y los accesorios del estudio clínico y ofrecer garantías públicas para asegurar la protección de la seguridad, la salud y los derechos de los sujetos. La composición y todas las actividades del Comité no se verán perturbadas o afectadas por la organización y ejecución de las pruebas clínicas.

**IB:** Datos de investigación clínica y no clínica, disponibles sobre los medicamentos experimentales cuando se realizan investigaciones en seres

humanos.

**Medicamentos de prueba:** Medicamentos o placebos con ingredientes activos que se evalúan en ensayos clínicos o se utilizan como medicamentos de control, incluidos los medicamentos que han sido aprobados para su comercialización pero que tienen usos diferentes de los contenidos aprobados, se utilizan para indicaciones no aprobadas o tienen por objeto obtener más información sobre los contenidos aprobados.

**Investigador:** Persona que realiza ensayos clínicos y es responsable de la calidad de los mismos y de la seguridad y los derechos de los sujetos. El investigador debe pasar un examen de calificación y tener experiencia profesional, calificaciones y habilidades en los ensayos clínicos.

**Patrocinador:** Empresa, institución u organización que inicia un ensayo clínico y es responsable del inicio, la gestión, la financiación y la supervisión del ensayo.

**Supervisor:** Persona con conocimientos pertinentes designada por el patrocinador y responsable ante el mismo, cuya tarea es supervisar e informar sobre la realización de las pruebas y verificar los datos.

**Organización de Investigación por Contrato:** Individuos u organizaciones firman contratos con el patrocinador para realizar ciertas tareas y trabajos de patrocinio en ensayos clínicos.

**Sujeto:** En todo el protocolo, se refiere al receptor como producto de investigación o sustancia de referencia. El investigador se puso en contacto con sus padres o tutores en relación con su participación en la investigación clínica.

**Código del sujeto:** un código de identificación único y especial que puede asociarse con el archivo fuente del sujeto. En los ensayos clínicos, cuando se

informan sobre efectos secundarios y otros datos relacionados con las pruebas, la identidad del sujeto se mantiene confidencialmente y el código de identificación se puede usar para reemplazar el nombre del sujeto. Los pacientes y los sujetos pueden usar el número de registro médico original como código de identificación para facilitar la trazabilidad de todos los datos de ensayos clínicos.

**Consentimiento informado:** se refiere al proceso en el que el sujeto confirma voluntariamente su consentimiento para participar en el ensayo clínico después de informar al sujeto de todos los aspectos de un ensayo, lo que debe documentarse mediante un formulario de consentimiento informado firmado y fechado.

**Formulario de consentimiento informado:** es la prueba documental de que cada sujeto indica que participa voluntariamente en una determinada prueba. El investigador debe explicar a los sujetos la naturaleza de la prueba, el propósito de la misma, los posibles beneficios y riesgos, otros métodos de tratamiento disponibles y los derechos y obligaciones de los sujetos de acuerdo con la Declaración de Helsinki, para que éstos puedan comprender y expresar plenamente su consentimiento.

**Formulario de informe de caso:** se refiere a un documento diseñado de acuerdo con las regulaciones del protocolo para registrar los datos de cada sujeto durante la prueba.

**Procedimientos operativos estándar:** Con el fin de lograr la uniformidad en el cumplimiento de una responsabilidad de trabajo específica en los ensayos clínicos, se formula un procedimiento operativo unificado, detallado y estándar para el trabajo específico.

**Supervisión:** se supervisan y examinan los progresos y el proceso de los

ensayos clínicos para asegurar que los ensayos clínicos se ejecuten, registren y comuniquen de conformidad con los requisitos del protocolo, los procedimientos operativos estándar (SOP), las normas de gestión de la calidad de los ensayos clínicos de medicamentos (GCP) y las leyes y reglamentos pertinentes.

**Auditoría:** Examen sistemático realizado por personal que no participa directamente en la prueba para evaluar si la aplicación de la prueba, el registro y el análisis de los datos se ajustan al protocolo, los procedimientos operativos estándar y los requisitos reglamentarios pertinentes para los ensayos clínicos de medicamentos.

**Inspección:** El departamento de supervisión y administración de medicamentos revisará oficialmente los documentos, equipos, registros y otros aspectos pertinentes de los ensayos clínicos. La inspección puede realizarse en la ubicación de la unidad de ensayo, patrocinador u organización de investigación por contrato.

**Acontecimientos adversos:** se refiere a los acontecimientos médicos inesperados generados por los sujetos de los ensayos clínicos, que no necesariamente tienen relación causal con las vacunas o las vacunaciones.

**Reacciones adversas:** Durante la vacunación se producen reacciones inesperadas o perjudiciales de acuerdo con las dosis y procedimientos prescritos, generalmente relacionados con la vacunación.

**Efectos secundarios graves:** se refieren a los acontecimientos que requieren hospitalización, prolongan el tiempo de hospitalización, de discapacidad, afectan la capacidad de trabajo, ponen en peligro la vida o la muerte, conducen a malformaciones congénitas y otros acontecimientos durante los ensayos clínicos.

## Equipo de Investigación

### Patrocinador

**Universidad Peruana Cayetano Heredia**  
H. Delgado 430, SMP, Lima 31  
Representante Legal – Juan Miyahira, MD  
Tel. 3190000 Correo electrónico: juan.miyahira@upch.pe

### Sitio de ensayos clínicos 1

**Centro de Estudios Clínicos-UPCH (RCI-33)**  
Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Persona a cargo: Dr. Germán Málaga, MD  
Tel +51 992768300 Correo electrónico: german.malaga@upch.pe

### **Co-investigadores**

#### **Héctor H. Garcia, MD, PhD**

Unidad de Cisticercosis, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas  
Jr. Ancash 1271, Barrios Altos, Lima 1, Perú  
Departamento de Microbiología, Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Av. Honorio Delgado 430, Urb. Ingeniería, SMP, Lima 31, Lima, Perú.  
Teléfono Int + (511) 328-7360 e-mail: hgarcia@jhsph.edu

#### **Javier A. Bustos MD, MSc, MPH, PhD**

Departamento de Microbiología, Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Av. Honorio Delgado 430, Urb. Ingeniería, SMP, Lima 31, Lima, Perú.  
Teléfono/Fax Int + (511) 328-4038 e-mail: javier.bustos.p@upch.pe

### **Coordinadora de Investigación Clínica**

#### **Mónica Vera Cabanillas, RN**

Departamento de Microbiología, Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Av. Honorio Delgado 430, Urb. Ingeniería, SMP, Lima 31, Lima, Perú.  
Teléfono /Fax Int + (511) 328-4038 e-mail: monica.vera.c@upch.pe

## **Sitio de ensayos clínicos 2**

### **EDUARDO TICONA CHÁVEZ**

#### **Investigador Principal**

Centro de Investigación Unidad de Ensayos Clínicos de la  
Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Av. Universitaria / Calle Germán Amézaga 375 Lima 1.

Teléfono 619-70001 Anexo 7630 Clar. 993560268

Tel +51 993560268 Correo electrónico: [eticonac@unmsm.edu.pe](mailto:eticonac@unmsm.edu.pe)

### **CESAR TICONA HUAROTO**

#### **Sub-Investigador Principal**

Centro de Investigación Unidad de Ensayos Clínicos de la  
Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Av. Universitaria / Calle Germán Amézaga 375 Lima 1.

Teléfono 619-70001 Anexo 7630 Clar. 993560273

### **PAOLA RONDAN GUERRERO**

#### **Sub-Investigadora.**

Centro de Investigación Unidad de Ensayos Clínicos de la  
Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Calle Germán Amézaga 375 Lima 1.

Teléfono 619-70001. Anexo 7628 Clar. 964292645

### **GABRIELA SANTOS REVILLA**

#### **Sub-Investigadora**

Centro de Investigación Unidad de Ensayos Clínicos de la  
Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Av. Universitaria/ Calle Germán Amézaga 375 Lima 1

Teléfono 619-70001. Anexo 7628 Clar. 998068006

### **VICTOR MANUEL CHAVEZ PEREZ**

#### **Sub-Investigador**

Centro de Investigación Unidad de Ensayos Clínicos de la  
Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Av. Universitaria/ Calle Germán Amézaga 375 Lima 1

Teléfono 619-70001. Anexo 7628 Clar. 955009135

036+

**Unidad de supervisión de ensayos clínicos 1**  
Gotuzzo Asociados SAC

**Unidad de Gestión de Datos 1:**

**Centro de Estudios Clínicos UPCH**  
Av. Honorio. Delgado 430, SMP, Lima 31  
Contacto: Saúl Santiváñez, MD, PhD

### Sinopsis

<b>Título del estudio</b>	Ensayo clínico de fase III aleatorio, doble ciego, controlado en paralelo con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) en la población sana de 18 años o más, en Perú
<b>Características del producto</b>	<p>WIBP:</p> <p>La vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) se prepara inoculando células de Verda Reno (célula Vero) con la cepa WIV04 del SARS-CoV-2, cultivando, cosechando, inactivando, aclarando, concentrando, inactivando por segunda vez, purificando y añadiendo adyuvante de hidróxido de aluminio.</p> <p>BIBP:</p> <p>La vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) se prepara inoculando células de Verda Reno (célula Vero) con la cepa HB02 de SARS-CoV-2, cultivando, cosechando, inactivando, aclarando, concentrando, purificando y añadiendo adyuvante de hidróxido de aluminio.</p>
<b>Indicaciones</b>	Después de la vacunación, el cuerpo puede producir una respuesta inmunológica para prevenir las enfermedades causadas por el SARS-CoV-2.

<b>Objetivos</b>	<p><b>Objetivo principal</b></p> <p>Evaluar la eficacia protectora de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (Célula Vero) después de un ciclo completo de inmunización para prevenir las enfermedades causadas por el SARS-CoV-2 en sujetos sanos de 18 años de edad o más.</p> <p><b>Objetivos secundarios</b></p> <p>Evaluar la seguridad después de 2 dosis de inmunización en sujetos sanos de 18 años o más.</p> <p>Evaluar la eficacia protectora después de 14 días tras 2 dosis de inmunización de la prevención de casos graves de neumonía SARS-CoV-2 y de muertes acompañadas de COVID-19.</p> <p>Evaluar la inmunogenicidad en 14 días; 4 semanas; 180 días y 360 días después de 2 dosis de inmunización en sujetos sanos de 18 años o más.</p> <p><b>Objetivo del estudio exploratorio</b></p> <p>Explorar el efecto protector del criterio de valoración inmunológico sustitutivo del anticuerpo neutralizante anti-SARS-CoV-2 contra las enfermedades causadas por la infección del SARS-CoV-2.</p> <p>Incidencia del EDA después de la inmunización</p>
------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Vacuna en Investigación</b>	<b>Vacuna de investigación 1:</b>  Vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (Célula Vero)  Fabricante: Instituto de Productos Biológicos de Wuhan, Ltd.  Instituto de Virología de Wuhan, Academia China de Ciencias  Especificación: 200WU/dosis por uso humano, 0.5 mL/ dosis  Condiciones de almacenamiento: 2-8°C  Número de lote de la vacuna: 202006011  Ver COA de los Institutos Nacionales de Control de Alimentos y Drogas
	<b>Vacuna de investigación 2:</b>  Vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (Célula Vero)  Fabricante: Instituto de Productos Biológicos Co., de Beijing, Ltd.  Especificaciones: 4µg/dosis para uso humano, 0.5 mL/ dosis  Condiciones de almacenamiento: 2-8°C  Número de lote de la vacuna: 202007S026  Ver COA de los Institutos Nacionales de Control de Alimentos y Drogas

0365

<b>Placebo</b>	<p>Nombre del producto: Placebo/Aluminio adyuvante de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2</p> <p>Ingrediente activo: Ninguno. Contenido de virus: Ninguno</p> <p>Adyuvante: hidróxido de aluminio</p> <p>Fabricante: Instituto de Productos Biológicos Co., de Wuhan, Ltd.</p> <p>Especificaciones: 0.5 mL/ dosis, 0.5mL para uso humano</p> <p>Condiciones de almacenamiento: 2-8°C</p> <p>Número de lote y período de validez: 202006002</p> <p>Ver COA de los Institutos Nacionales de Control de Alimentos y Drogas</p>
<b>Diseño del estudio</b>	<p>Este ensayo clínico se lleva a cabo en un diseño aleatorio, ciego y controlado por placebo. El tamaño total de la muestra es de 12,000, que se asignan aleatoriamente en el grupo de control de la vacuna en investigación 1, la vacuna en investigación 2 y el placebo. Los sujetos con síntomas compatibles, serán excluidos.</p> <p>Programa de inmunización: Se inoculan 2 dosis de la vacuna en investigación o placebo en el músculo deltoides de la parte superior del brazo de acuerdo con el programa de vacunación del día 0 y día 21 (+/- 7 días).</p>

dos

Tres mil ciento noventa y tres

**Observación de seguridad**

Después de cada dosis de vacunación, se observa al sujeto durante 30 minutos en el lugar, y se recogen los eventos adversos locales y sistémicos. En el plazo de 0-30 días, las reacciones locales y sistémicas de los sujetos se siguen activamente y se registran en el formulario de contacto telefónico de seguimiento. Los efectos secundarios graves (SAE) se vigilarán diariamente dentro de los 12 meses posteriores a la vacunación, y se hará un seguimiento, se registrarán y se notificarán según sea necesario.

**Observación de la eficacia**

Después de que los sujetos hayan sido randomizados, se iniciará la vigilancia de los casos de infección por el SARS-CoV-2 se planifica y se realiza un seguimiento activo de los sujetos, y se establece una red de vigilancia en las instituciones médicas y sanitarias locales para vigilar los casos de infección por el SARS-CoV-2 en los sujetos. Los casos diagnosticados como sospechosos por los clínicos se estudiarán como casos epidemiológicos, incluyendo hisopos nasofaríngeos, esputo y/u otras secreciones respiratorias inferiores, y se recogerá sangre venosa en las etapas aguda y convaleciente. El ácido nucleico del SARS-CoV-2 se analizará mediante el método de RT-PCR, y/o la secuenciación de genes virales. Los sujetos con ácido nucleico positivo, y/o anticuerpos en suero de convaleciente

0364

aumentado 4 veces o más que el suero de la fase aguda son casos confirmados de COVID-19. (consultar el manual de operación de monitoreo de casos).

Se calcula la incidencia de la enfermedad confirmada por el SARS-CoV-2 en los tres grupos de muestras de estudio y se analizan la tasa de protección epidemiológica y el intervalo de confianza de las vacunas inactivadas contra la enfermedad del SARS-CoV-2.

**Observación de inmunogenicidad:**

En los sujetos V00001-V12000 se evaluará inmunogenicidad (respuesta de anticuerpos de los sujetos a la vacuna/placebo inactivado contra el SARS-CoV-2), el día 35 y el día 381. Se inscribirán subgrupos de 1200 participantes los días 49, 201, para precisar mejor el pico de anticuerpos neutralizantes.

**Definición del caso**

Casos sospechosos: Personas sintomáticas a) en zonas endémicas de SARS-CoV-2 o b) con antecedentes de contacto con casos confirmados o sospechosos de COVID-19 dentro de los 14 días anteriores a la aparición de la enfermedad, o c) agrupación de la enfermedad (2 o más casos de fiebre/síntomas respiratorios ocurridos en lugares colectivos como familias, comunidades, empresas y escuelas en un plazo de dos semanas), fiebre de causas desconocidas y/o síntomas

respiratorios, casos con características de diagnóstico por imágenes de neumonía por SARS-CoV-2, recuento de leucocitos normal o reducido y recuento de linfocitos normal o reducido en la fase inicial de aparición.

Casos confirmados: Los casos sospechosos se confirman si presentan una de las siguientes evidencias etiológicas o serológicas: (1) El ácido nucleico del SARS-CoV-2 es positivo mediante la prueba RT-PCR de fluorescencia oportuna; (2) La secuencia del gen del virus es altamente homóloga al SARS-CoV-2 conocido; (3) El anticuerpo IgM específico del SARS-CoV-2 en suero y el anticuerpo IgG son positivos; el anticuerpo IgG específico del SARS-CoV-2 en suero pasó de negativo a positivo o es más de 4 veces mayor en el suero de convalecientes que en la fase aguda.

**Tabla 1 Tamaño de la muestra y programa de los ensayos clínicos de la Fase III**

Grupo de edad	Vacuna	Calendario de Vacunación	Tamaño de la muestra	Seguridad	Momento de la extracción de sangre*
Sujetos de 18 años o más	Vacuna de Investigación n-1	D 0-21*	4000	1. Recoger AE y SAE dentro de los 0-30 días después de cada dosis de inmunización; 2. Recoger SAE dentro de los 12 meses después de la inmunización	Recoger muestras de sangre para anticuerpos; de todos los sujetos (12000) antes de la vacunación; de 12000 en 14 días después de dos dosis de vacunación (D35); de 1200 sujetos
	Vacuna de Investigación n-2		4000		
	Placebo		4000		

0363

						cuatro semanas después de dos dosis de vacunación (D49); de 1200 seis meses después de 2 dosis de vacunación (D201) y de 12000 sujetos 360 días después de dos dosis de vacunación (D381).
					Total	12000

\*Nota: Período ventana de vacunación primera dosis + 7 días y segunda dosis +/- 7 días; período ventana de recolección de sangre basal +20 días y de seguimiento +/- 20 días.

Los eCRF que serán considerados documento fuente para fines de este estudio son:  
 F01; F00C; F02; F15; F03; F04; F05; F08b; F01b; F14; F11; F12; F15; F16; F17; F13; F07; F09; F10a; F10b

**Criterios de inclusión**

- Rango de edad: Sujetos sanos de 18 años o más
- Al pedir la historia clínica y el examen físico, el investigador opinó que la condición de salud es buena.
- Las mujeres en edad de procrear no están amamantando o embarazadas en el momento de la inscripción (prueba de embarazo por orina negativa), y no planean quedar embarazadas en los primeros 3 meses después de la

	<p>inscripción. Se han tomado medidas anticonceptivas efectivas dentro de las dos semanas anteriores a la inclusión y se han continuado durante al menos tres meses después de la última dosis.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durante todo el período de seguimiento del estudio, ser capaz y estar dispuesto a completar todo el plan de estudio indicado.</li> <li>- Con la capacidad de comprender los procedimientos de investigación, con el consentimiento informado, firmar voluntariamente un formulario de consentimiento informado, y poder cumplir con los requisitos del protocolo del estudio clínico.</li> </ul>
<p><b>Criterios de exclusión de la primera dosis</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Historia de Infección por SARS-CoV-2: Casos Confirmados, Casos Sospechosos o Infección Asintomática</li> <li>- Historia de SARS-CoV-2 con Prueba de ácido nucleico positiva</li> <li>- Tener un historial de SARS, infección por MERS (autoinforme, investigación in situ)</li> <li>- Fiebre (temperatura axilar &gt; 37.0 °C), tos seca, fatiga, obstrucción nasal, secreción nasal, dolor faríngeo, mialgia, diarrea, falta de aliento y disnea se produjeron dentro de los 14 días anteriores a la vacunación.</li> <li>- Temperatura corporal axilar &gt; 37.0 °C antes de la</li> </ul>

0362

<p>vacunación</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Se han producido reacciones alérgicas graves anteriores a la vacunación (como reacciones alérgicas agudas, urticaria, disnea, edema angeo neurótico o dolor abdominal) o alergia a ingredientes conocidos de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2.</li><li>- Tener antecedentes de convulsiones, epilepsia, encefalopatía o enfermedad mental o antecedentes familiares.</li></ul> <p>Malformaciones congénitas o trastornos del desarrollo, defectos genéticos, desnutrición grave, etc.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Enfermedades hepáticas y renales graves.</li><li>- Hipertensión: presión arterial mayor que 150 (sistólica) o 90 (diastólica) mm Hg. Se incluirá a voluntarios asintomáticos con presión arterial de hasta 150 (sistólica) o 90 (diastólica) mm Hg.</li><li>- Complicaciones diabéticas, tumores malignos, diversas enfermedades agudas o período de ataque agudo de enfermedades crónicas.</li><li>- Se le ha diagnosticado inmunodeficiencia congénita o adquirida, infección por VIH, linfoma, leucemia u otras enfermedades autoinmunes.</li><li>- Entre las enfermedades conocidas o sospechadas se incluyen las enfermedades respiratorias graves, las enfermedades cardiovasculares graves, las enfermedades hepáticas y renales, y los tumores malignos.</li></ul>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"><li>- Historial de disfunción de la coagulación (por ejemplo, deficiencia del factor de coagulación, enfermedad de la coagulación)</li><li>- Estar recibiendo terapia anti-TB.</li><li>- Pacientes que reciben inmunoterapia o terapia inhibidora en un plazo de 3 meses (oral continua o en infusión durante más de 14 días)</li><li>- La vacuna viva atenuada se inocular dentro del mes anterior a esta vacunación, las otras vacunas se inoculan dentro de los 14 días anteriores a esta vacunación.</li><li>- Los productos sanguíneos recibidos dentro de los 3 meses antes de esta vacunación</li><li>- Otros medicamentos de investigación recibidos dentro de los 6 meses anteriores a esta vacunación.</li><li>- El investigador juzgó otras circunstancias que no son adecuadas para este ensayo clínico.</li></ul>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

0361

<p><b>Criterios de exclusión para la segunda dosis de vacunación</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La prueba de embarazo en orina es positiva.</li> <li>- Pacientes con fiebre alta (temperatura axilar <math>\geq 39.0</math> °C) que dura 3 días después de la dosis anterior de la vacuna y reacción alérgica severa.</li> <li>- Prueba molecular RT-PCR positiva en el día 0.</li> <li>- Reacciones adversas graves relacionadas causalmente con la dosis anterior de la vacuna.</li> <li>- El investigador deberá determinar si continuará participando en el estudio si se descubre recientemente que el sujeto no cumple con los criterios de inclusión de la primera dosis o con los criterios de exclusión de la primera dosis después de que se le haya vacunado con la dosis anterior de la vacuna.</li> <li>- Alcanzar el punto final del estudio clínico.</li> <li>- Otros motivos de exclusión según el investigador.</li> </ul>
<p><b>Retirada anticipada del sujeto</b></p>	<p>La retirada anticipada significa que el sujeto no completa los procedimientos de vacunación y extracción de sangre de acuerdo con el protocolo del estudio clínico, y el investigador decide si continúa la investigación de seguimiento relacionada con la situación. Cuando se presente cualquiera de las siguientes condiciones, el sujeto se retirará del estudio clínico por adelantado.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El sujeto o el tutor del sujeto solicitan retirarse del ensayo clínico.</li> <li>- Eventos adversos intolerables, relacionados o no con los medicamentos de prueba.</li> <li>- El estado de salud de los sujetos no les permite seguir</li> </ul>

3196

Tres mil Ciento noventa y seis.

	<p>participando en este ensayo.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Los sujetos son inoculados con otra vacuna de investigación clínica durante el periodo de estudio.</li><li>- Cualquier otra razón que el investigador considere.</li><li>- Alcanzar el punto final del estudio clínico.</li></ul>
<p><b>Criterios de suspensión o terminación anticipada</b></p>	<p>El investigador, el patrocinador y el Comité de Ética celebrarán conjuntamente una reunión para decidir si se da por terminado el ensayo clínico con antelación.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- El número de sujetos de cualquier subgrupo con una reacción adversa de nivel de gravedad 3 después de cada dosis de vacunación supera el 30% de los sujetos de ese subgrupo que son vacunados. Y debe ser evaluado y determinado por la DSMB si debe ser suspendido.</li><li>- En caso de que se produzca alguna de las siguientes circunstancias, el ensayo clínico se terminará por adelantado:<ul style="list-style-type: none"><li>- el patrocinador ha encontrado que la vacuna tiene riesgos potenciales de seguridad o el ensayo tiene problemas de calidad, requiriendo la terminación completa del ensayo.</li><li>- El Comité de Ética solicitó la terminación del ensayo por la violación de la ética en el mismo.</li><li>- Solicitud por parte de la autoridad administrativa para terminar el ensayo.</li></ul></li></ul>

0360

Tres mil doscientos. 3200

<b>Criterio de Valoración del ensayo</b>	<p><b>Criterio de valoración de la eficacia protectora</b></p> <p><b>Criterio de valoración primario</b></p> <p>Efecto protector contra el COVID-19 después de 14 días tras el tratamiento completo de vacunación entre la población sana de 18 años y más. Todos los casos confirmados son confirmados por el examen a ciegas del DSMB.</p> <p><b>Criterio de valoración secundario</b></p> <p>Evaluar el efecto protector después de 14 días tras 2 dosis de inmunización de la prevención de los casos graves de neumonía por SARS-CoV-2 y de las muertes acompañadas de COVID-19.</p> <p><b>Criterio de valoración exploratorio</b></p> <p>Explorar el nivel de protección del anticuerpo neutralizante anti-SARS-CoV-2 contra las enfermedades causadas por la infección del SARS-CoV-2.</p> <p><b>Criterios de valoración de seguridad</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Observe la incidencia de cualquier reacción o evento adverso dentro de los 30 minutos después de cada dosis de la vacuna.</li><li>• Observe la incidencia de reacciones/eventos adversos a los 0-30 días después de cada dosis de la vacuna.</li><li>• Observe la incidencia de eventos adversos graves (SAE)</li></ul>
------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>desde el comienzo de la primera dosis hasta 12 meses después de todo el tratamiento de la inmunización.</p> <p><b>Criterio de valoración de inmunogenicidad:</b></p> <p>Evaluar la tasa de crecimiento cuádruple, GMT y GMI del anticuerpo neutralizante anti-SARS-CoV-2 14 días después del tratamiento completo de inmunización.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3197

Tres mil ciento noventa y siete  
REF

0359

## **FASE III PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA EL SARS- COV-2 (CÉLULA VERO)**

### **1. INTRODUCCIÓN**

La vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) desarrollada por CNBG se utiliza para prevenir la enfermedad causada por el SARS-CoV-2. Después de ser examinada por la Administración Nacional de Productos Médicos (NMPA) de conformidad con la Ley de administración de medicamentos de la República Popular China, la Ley de administración de vacunas de la República Popular China y las medidas para la administración del registro de medicamentos, el producto cumple las disposiciones pertinentes sobre el examen y la aprobación de nuevos medicamentos y se le permite participar en ensayos clínicos.

La CNBG encargó como la organización responsable de llevar a cabo los ensayos clínicos de la fase III simultáneamente en el país y en el extranjero. En la actualidad, el CNBG ha obtenido la aprobación clínica para la fase III en el Perú, y se prevé la realización de un ensayo de eficacia protectora de la fase III. En este proyecto, se utiliza un método de control paralelo aleatorio, a doble ciego y con placebo para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia protectora de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 en sujetos sanos.

## 2. INTRODUCCIÓN Y RESPONSABILIDADES DE LAS UNIDADES PARTICIPANTES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

### 2.1. ORGANIZACIÓN RESPONSABLE DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

#### 2.1.1. ORGANIZACIONES RESPONSABLES

Responsabilidades: UPCH

- Participar en la formulación del protocolo de estudio clínico y organizar la aplicación del protocolo de estudio clínico.
- Preparar y revisar los formularios de consentimiento informado, eCRF y formularios de uso in situ, etc.
- Presentar los materiales de examen ético al Comité de Ética y obtener los certificados de aprobación.
- Establecer el sistema de organización y gestión y el sistema de gestión de la calidad de los ensayos clínicos de vacunas, redactar los procedimientos operativos estándar y llevar a cabo la capacitación.
- Recomendar el lugar de los ensayos clínicos, organizar y ayudar en la construcción de la estandarización del lugar, y completar el archivo de las instituciones de ensayos clínicos.
- Disponer de mecanismos de gestión y medidas para prevenir y hacer frente a las emergencias en los ensayos clínicos de vacunas, y cuenta con un equipo de expertos en tratamiento de emergencia de SAE y con la capacidad técnica para ocuparse de SAE.
- Garantizar el almacenamiento y transporte seguros de las vacunas y muestras de las investigaciones
- Organizar el reclutamiento in situ y la inscripción de sujetos, organizar la

3198  
Tres mil Ciento noventa y ocho

vacunación in situ y llevar a cabo el trabajo de observación clínica in situ.

- Organizar el seguimiento de los sujetos en el sitio del ensayo clínico y la recolección de eventos adversos, y organizar el informe, investigación y tratamiento de los eventos adversos.
- Encargarse de organizar y completar el llenado e ingreso de todos los formularios y el eCRF en el sitio del ensayo clínico.
- Confirmar la presentación de los datos del estudio
- Emitir el informe resumido del ensayo clínico
- Gestionar y guardar los datos relacionados con el estudio hasta 5 años después de que el estudio se haya completado, de acuerdo con los requisitos de la GCP.

Responsabilidades: CNBG

China National Biotec Group Company Limited (CNBG) se ha dedicado a las empresas de atención de la salud desde 1919. Ahora es un miembro clave de una de las 500 empresas más importantes del mundo --- SINOPHARM. CNBG ha sido reconocida por la industria como la empresa biofarmacéutica más completa con una larga historia, un completo portafolio de productos y una gran capacidad de fabricación. CNBG puede producir 50 tipos de vacunas humanas con una producción anual de más de 700 millones de dosis. Suministra más del 80% de las vacunas para el Programa Nacional de Inmunización.

El Instituto Wuhan de Productos Biológicos Co., Ltd. (en adelante "WIBP"), fundado en 1950, filial del CNBG, posee más de 70 licencias de producción, entre las que se encuentran 12 productos principales en el mercado, entre ellos la

vacuna DTaP, la vacuna atenuada JE, la vacuna inactivada EV71 (célula Vero), la vacuna de polisacárido meningocócico del grupo A, la vacuna combinada de difteria y tétanos, la vacuna antitetánica adsorbida, la vacuna de Leptospira, la vacuna de polisacárido tifoidea Vi, la inmunoglobulina porcina antihumana de células T, etc., con una producción anual de más de 150 millones de dosis. BIBP tiene múltiples vacunas de virus, vacunas bacterianas y vacunas de ingeniería genética, productos perennes listados incluyendo la vacuna DPT, vacuna contra la polio, vacuna contra la hepatitis b, vacuna JE, vacuna contra la fiebre amarilla, serie de vacunas MMR, vacuna contra la influenza. Muchos de estos productos son productos exclusivos y muchos de ellos se encuentran en el primer país desarrollado y obtienen el documento de aprobación de producción, lo que contribuye enormemente a la prevención y el control de las enfermedades infecciosas en China.

El Instituto de Productos Biológicos de Beijing Co., Ltd. (en adelante "BIBP"), fundado en 1919, filial del CNBG, es la primera empresa de investigación, desarrollo y producción de productos biológicos de China, con una historia de 100 años. Es una empresa de alta tecnología a gran escala que integra la producción, el desarrollo y la comercialización de importantes productos biológicos y es una de las principales bases de fabricación de productos biológicos de China. Comparte la responsabilidad social de la prevención y el control de enfermedades con el departamento de control de enfermedades y es una parte importante de la prevención y el control de enfermedades en China.

El BIBP tiene múltiples vacunas de virus, vacunas bacterianas y vacunas de

3199  
Tres mil cien noventa y nueve

ingeniería genética, productos perennes listados que incluyen la vacuna DPT, la vacuna contra la polio, la vacuna contra la hepatitis b, la vacuna JE, la vacuna contra la fiebre amarilla, la serie de vacunas MMR, la vacuna contra la gripe. Muchos de estos productos son productos exclusivos y muchos de ellos son los primeros desarrollados en el país y obtienen el documento de aprobación de producción, lo que contribuye enormemente a la prevención y el control de las enfermedades infecciosas en China.

Desde el brote de COVID-19, el CNBG dirige actualmente el desarrollo de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (Célula Vero) en China y es el primero en obtener la aprobación de los ensayos clínicos del NMPA. El CNBG ha construido dos instalaciones de última generación de P3 en China que permiten fabricar y entregar anualmente más de 200 millones de dosis de vacunas.

#### Responsabilidades

- Proporcionar el protocolo clínico preliminar, revisar y aprobar el protocolo clínico final y los formularios de los ensayos clínicos;
- Proporcionar documentos in situ como el aviso de ensayo clínico y el IB (cuyo contenido incluye datos químicos, farmacéuticos, toxicológicos, farmacológicos y clínicos y datos de los medicamentos del ensayo);
- Proporcionar vacunas para ensayos clínicos y proporcionar certificados de liberación de lotes de COA o productos biológicos calificados;
- Proporcionar el transporte de las vacunas para garantizar el almacenamiento y transporte seguro de las vacunas para los ensayos;
- Proporcionar fondos para el estudio clínico.

- Designar personal a tiempo completo para que se encargue de supervisar la información sobre la seguridad de los ensayos clínicos y de gestionar los informes de los EAS, comprender el estado latente de toda la información sobre la seguridad de los ensayos clínicos y notificar oportunamente a todos los investigadores que participan en el ensayo y a las autoridades reguladoras;
- Participar en la investigación y el manejo de las reacciones adversas y los eventos adversos, y responsabilizarse de proporcionar tratamiento médico y gastos de compensación relacionados con los casos de reacciones adversas y los casos de eventos adversos relacionados con vacunas clínicamente probados, de conformidad con los reglamentos pertinentes;
- Responsabilizarse de enviar monitores calificados o confiar a la CRO la evaluación, selección y aprobación del centro de ensayos clínicos. Durante el ensayo, cumplir las responsabilidades de supervisión y vigilancia de conformidad con los requisitos de las buenas prácticas clínicas y verificar los datos del estudio;
- Organizar la supervisión de los ensayos clínicos para garantizar la calidad, asegurar que los ensayos sobre el terreno se realicen de conformidad con los requisitos de la BPC y el protocolo clínico, y asumir la responsabilidad última de la calidad de los ensayos clínicos.

**2.4. Organización para las Pruebas de Muestras de Ensayos Clínicos**

TBD

**2.5. Monitoreo de ensayos clínicos**

0356

Nombre: CRO Independiente – A definirse

Introducción:

#### Responsabilidades

- Llevar a cabo la supervisión de los ensayos clínicos de acuerdo con la BPC, el protocolo clínico y los procedimientos operativos normalizados;
- Ayudar al Patrocinador a confirmar que la institución de ensayos clínicos que realiza el ensayo tiene las condiciones apropiadas para completar el ensayo, incluida la dotación de personal y la capacitación, y que los laboratorios de las zonas funcionales, como las salas de emergencia, están totalmente equipados, funcionan bien y tienen buenas condiciones para el ensayo;
- Verificar que la vacuna en investigación se transporte, almacene, distribuya, utilice, devuelva y manipule de acuerdo con los requisitos del protocolo durante todo el ensayo, y llevar a cabo el control y el registro, comprobar el cambio de dosis y los medicamentos coadministrados de cada sujeto;
- Confirmar que todos los sujetos han firmado un formulario de consentimiento informado por escrito, e indicado la fecha anterior al ensayo, y confirmar que los sujetos seleccionados están calificados;
- Supervisar y vigilar la recepción, el consentimiento informado, el examen físico, la numeración aleatoria, la recogida de muestras, la vacunación, la observación posterior a la inmunización, la gestión de las vacunas, la gestión de las muestras, la gestión del material, la gestión de los archivos y otros aspectos para garantizar que se apliquen de conformidad con los requisitos pertinentes de la BPC y el protocolo.
- Confirmar que el investigador ha recibido la última edición del folleto del