



**ESTUDIO CLÍNICO MULTICÉNTRICO, ABIERTO,
ALEATORIZADO, FASE IV, PARA EVALUAR LA
INMUNOGENICIDAD DE LAS VACUNAS DE POLISACÁRIDOS
DE MENINGOCOCO C CONJUGADOS CON TOXOIDE
TETÁNICO O CON CRM₁₉₇, ADMINISTRADAS COMO DOSIS DE
REFUERZO A LOS 14-18 MESES, EN NIÑOS PREVIAMENTE
VACUNADOS CON TRES DOSIS DE VACUNA CONJUGADA
CON CRM₁₉₇ O CON DOS DOSIS DE VACUNA CONJUGADA
CON TOXOIDE TETÁNICO EN LOS PRIMEROS SIETE MESES
DE VIDA**

Autor: Javier Díez Domingo
Tipo de Documento: Protocolo de Ensayo Clínico
Número EUDRACT: 2006-003525-82
Fase: IV
Versión: 1.0
Fecha Versión: 16/06/2006

Aviso: Parte o toda la información presentada en este documento puede ser material no publicado y debe ser tratado como *confidencial y propiedad del promotor*, de ninguna manera será divulgado a persona no autorizada, incluyendo publicaciones y presentaciones, sin una autorización por escrito del Promotor.

1. Resumen

Tipo de Solicitud	Ensayo clínico con un principio activo de una especialidad farmacéutica registrada en España
Promotor	Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanidad de la Comunidad Valenciana. C/ Micer Mascó, 31-33 46010 Valencia Tel: 963.866.011; Fax: 963.866.697
Título del Ensayo Clínico	“Estudio clínico multicéntrico, abierto, aleatorizado, fase IV, para evaluar la inmunogenicidad de las vacunas de polisacáridos de meningococo C conjugados con toxoide tetánico o con CRM ₁₉₇ , administradas como dosis de refuerzo a los 14-18 meses, en niños previamente vacunados con tres dosis de vacuna conjugada con CRM ₁₉₇ o con dos dosis de vacuna conjugada con toxoide tetánico en los primeros siete meses de vida.”
Código del Protocolo	CSISP-VAC-MENC1
Coordinador e Investigador Principal del Estudio	Dr. Javier Díez Domingo Pediatria; C.S. Nazaret
Centros previstos	35 Centros del Territorio Español
Comités Éticos de Investigación Clínica de Referencia	CEIC de la Dirección General de Salud Pública y Centro Superior de Investigación en Salud Pública
Nombre y calificación de las personas responsables de la Monitorización	Experior, S.L. C/ 1º de Mayo, 31, 32 46130 Massamagrell (Valencia) Tel: 96.145.21.90; Fax: 96.145.21.91
Fármaco Experimental y Control	<u>Fármaco Experimental:</u> Meningitec® NeisVac C® Infanrix-IPV-Hib®
Fase del Ensayo	IV
Objetivos	<u>Objetivo principal:</u> Evaluar la no inferioridad en la aparición de títulos de anticuerpos con actividad bactericida en suero (SBA) iguales

o superiores a 1/128 tras una dosis de recuerdo de vacuna de meningococo conjugada a los 14 a 18 meses entre dos vacunas, una vacuna con polisacárido de-O-acetilado conjugada con proteína transportadora de toxina tetánica (TT) y otra vacuna con polisacárido O-acetilado conjugado con proteína transportadora mutante de la toxina diftérica CRM₁₉₇, tras haber sido primovacunados con dos dosis de la vacuna TT o con tres dosis de la vacuna CRM₁₉₇ en los primeros siete meses de vida.

Objetivos secundarios:

- Describir los títulos de SBA frente a meningococo C presentes en el momento antes de la revacunación.
- Describir los títulos de anticuerpos frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) presentes en los niños en el momento antes de la revacunación.
- Comparar los títulos basales de SBA frente a meningococo C y de anticuerpos frente a Hib según la pauta y vacuna utilizada en la primovacunación.
- Evaluar el porcentaje de niños que presentan títulos de SBA iguales o superiores a 1:128 en cada vacuna utilizada en primovacunación y en revacunación.
- Evaluar el impacto que tiene sobre el mantenimiento de SBA, el antecedente de vacunación con vacuna 7-valente de neumococo conjugada con CRM₁₉₇ administrada concomitantemente con la vacuna frente al meningococo C en la primovacunación.
- Evaluar el impacto que tiene sobre el mantenimiento de los títulos de anticuerpos frente a Hib, el antecedente de vacunación con vacuna 7-valente de neumococo conjugada con CRM₁₉₇ administrada concomitantemente con la vacuna frente al meningococo C en la primovacunación.
- Estimar el impacto que tiene la administración

	concomitante de la vacuna de meningococo C sobre los títulos de anticuerpos frente a Hib, dependiendo del transportador proteico que utiliza.
Diseño	Ensayo clínico multicéntrico, abierto y aleatorizado, fase IV
VARIABLES DE LA VALORACIÓN	<p><u>Variable Primaria de eficacia:</u> Comparación de los títulos de actividad bactericida del suero frente a meningococo C, producidos por las dos vacunas en estudio: conjugados con proteína CRM₁₉₇ ó con Toxoide Tetánico cuando se administran como dosis de revacunación entre los 14 y 18 meses, en niños que habían sido correctamente vacunados en los primeros 6 meses de vida con cualquiera de las dos vacunas.</p> <p><u>Variable Secundaria de eficacia:</u> Comparación de los títulos de anticuerpos frente a <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, producidos por la vacuna Infanrix-IPV-Hib, cuando se administra concomitantemente, y en lugares anatómicos distintos, con las dos vacunas en estudio: vacuna de polisacáridos de Meningococo C conjugados con proteína CRM₁₉₇ ó con Toxoide Tetánico, cuando se administran como dosis de revacunación entre los 14 y 18 meses, en niños que habían sido correctamente vacunados en los primeros 6 meses de vida con cualquiera de las dos vacunas y con al menos tres dosis de vacuna de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b combinada en vacuna pentavalente.</p>
Población en estudio y número total de sujetos	Se reclutarán un total de 496 niños sanos
Duración aproximada de la participación de los sujetos	12 meses
Calendario y fechas previstas de finalización	Periodo de Reclutamiento: 4 meses Periodo de Seguimiento: 12 meses Fecha Prevista de Inicio: 01/10/2006 Fecha Prevista de Finalización: 01/02/2008

2. Índice

Autor:.....	1
Tipo de Documento:.....	1
Número EUDRACT:.....	1
Fase:.....	1
Versión:.....	1
Fecha Versión:.....	1
1.Resumen.....	2
2.Índice.....	5
Abreviaturas.....	8
3.Información general.....	9
3.1Identificación del ensayo.....	9
3.2Tipo de ensayo clínico.....	9
3.3Descripción de los fármacos en estudio.....	9
3.4Promotor.....	10
3.5Técnico responsable de la elaboración y control de las muestras.....	10
3.6Técnicos responsables de la monitorización.....	10
3.7Investigadores del ensayo.....	10
3.8Centros participantes.....	10
3.9Duración prevista del ensayo.....	11
4.Justificación y objetivos.....	11
4.1Introducción.....	11
4.2Justificación.....	13
4.3Objetivos del ensayo.....	14
5.Tipo de ensayo y diseño del mismo.....	15
5.1Fase del ensayo clínico.....	15
5.2Proceso de aleatorización.....	16
5.3Diseño.....	16
5.4Técnicas de enmascaramiento.....	16
5.5Evaluación del estudio.....	16
5.6Dosis no utilizadas.....	16
6.Selección de los sujetos.....	17
6.1Criterios de inclusión.....	17
6.2Criterios de exclusión.....	17
6.3Número de sujetos previstos.....	18
6.4Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y los abandonos.....	18
6.5Duración del periodo de reclutamiento.....	18
7.Descripción del Tratamiento.....	19
7.1Vacunas experimentales.....	19
7.2Vacunas control.....	19
7.3Etiquetado.....	19

7.4 Almacenaje de las muestras	19
7.5 Tratamiento concomitante	19
7.6 Manejo de las muestras de sangre	20
8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta	20
8.1 Variables del estudio	20
8.2 Desarrollo del ensayo	21
8.3 Valoración de la respuesta	23
9. Acontecimientos adversos	24
9.1 Definiciones	24
9.2 Detección y documentación de acontecimientos adversos	25
9.3 Procedimientos para la notificación inmediata de acontecimientos graves o inesperados	27
10. Aspectos éticos	27
10.1 Consideraciones generales	27
10.2 Comité ético de investigación clínica	28
10.3 Consentimiento informado	28
10.4 Confidencialidad y Acceso a los datos	29
10.5 Memoria económica	29
10.6 Póliza del seguro	29
11. Consideraciones prácticas	30
11.1 Responsabilidades de todos los participantes en el ensayo	30
11.2 Procedimientos de recogida de muestras sanguíneas para medir la inmunogenicidad	30
11.3 Procedimientos de monitorización	31
11.4 Procedimientos de inspección	31
11.5 Registro de los datos y conservación de documentos	31
11.6 Enmiendas al protocolo	33
11.7 Condiciones de publicación de los resultados	33
11.8 Vacunas	33
12. Análisis estadístico	33
12.1 Hipótesis Estadística	33
12.2 Tamaño Muestral	34
12.3 Análisis Estadístico	35
12.4 Definición de la población	35
12.5 Análisis de la Seguridad	36
13. Bibliografía	36
Anexo I: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	38
Anexo II: FICHA TÉCNICA	39
Anexo III: PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO	40
Anexo IV: DECLARACIÓN DE HELSINKI	41
Anexo V: PÓLIZA DEL SEGURO	44
Anexo VI: HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	45

Anexo VII: FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....46

Abreviaturas

AAG:	Acontecimiento Adverso Grave.
CEIC:	Comité Ético de Investigación Clínica.
CRD:	Cuaderno de Recogida de Datos.
DTPa:	Vacuna combinada de Difteria, Tétanos, Pertussis acelular.
Hib:	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.
ICH:	Conferencia Internacional de Armonización.
MCC	Vacuna conjugada frente a meningococo C
MEN-C TT:	Vacuna de polisacárido de meningococo C conjugada con proteína de toxoide tetánico.
MEN-C CRM ₁₉₇	Vacuna de oligosacárido de meningococo C conjugada con proteína mutante de toxina diftérica CRM ₁₉₇ .
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
SBA:	Actividad Bactericida en Suero
UE/mL:	Unidades ELISA por mililitro.
UI/mL:	Unidades Internacionales por mililitro.

3. Información general

3.1 Identificación del ensayo

1. **Código de protocolo:** CSISP-VAC-MENC1.
2. **Título:** "Estudio clínico multicéntrico, abierto, aleatorizado, fase IV, para evaluar la inmunogenicidad de las vacunas de polisacáridos de meningococo C conjugados con toxoide tetánico o con CRM₁₉₇, administradas como dosis de refuerzo a los 14-18 meses, en niños previamente vacunados con tres dosis de vacuna conjugada con CRM₁₉₇ o con dos dosis de vacuna conjugada con toxoide tetánico en los primeros siete meses de vida."

3.2 Tipo de ensayo clínico

Estudio clínico multicéntrico, abierto y aleatorizado en fase IV.

3.3 Descripción de los fármacos en estudio

Fármacos experimentales:

Meningitec®

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Composición cuantitativa: Cada dosis de 0,5 ml contiene:

Oligosacárido del grupo C de *Neisseria meningitidis* (cepa C11)..... 10 µg
Conjugado con proteína CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae*..... aprox. 15 µg
Adsorbido en fosfato de aluminio 0,125 mg Al³⁺

NeisVac-C®

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Composición cuantitativa: Cada dosis de 0,5 ml contiene:

Polisacárido (de O-acetilado) de *Neisseria meningitidis* del grupo C (cepa C11)..... 10 µg
Conjugado con toxoide tetánico..... 10-20 µg
Adsorbido en hidróxido de aluminio 0,5 mg Al³⁺

Infanrix-IPV-Hib®

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Composición cuantitativa: Cada dosis de 0,5 ml contiene:

Toxoide diftérico.....	no menos de 30 UI
Toxoide tetánico.....	no menos de 40 UI
Toxoide pertussis.....	25 µg
FHA.....	25 µg
Pertactina.....	8 µg
RPR.....	10 µg
Conjugado con toxina tetánica.....	30 µg
Virus de polio (inactivados):	
Tipo 1 (cepa Mahoney).....	40 Unidades de antígeno D
Tipo 2 (cepa MEF-1).....	8 Unidades de antígeno D
Tipo 3 (cepa Saukett).....	32 Unidades de antígeno D

3.4 Promotor

Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanidad de la Comunidad Valenciana.

C/ Micer Mascó, 31-33

46010 Valencia

Tel: 963.866.011; Fax: 963.866.697

3.5 Técnico responsable de la elaboración y control de las muestras

El Director Técnico de la empresa fabricante de los productos del Ensayo figuran en las fichas técnicas.

3.6 Técnicos responsables de la monitorización

Experior, S.L.

C/ 1º de Mayo, 31, 32

46130 Massamagrell (Valencia)

Tel: 96.145.21.90; Fax: 96.145.21.91

3.7 Investigadores del ensayo

En este ensayo clínico participarán como investigadores, médicos pediatras.

3.8 Centros participantes

En este ensayo clínico se prevé la participación de 35 centros distribuidos entre la Comunidad de Madrid y la Comunidad Valenciana.

3.9 Duración prevista del ensayo

Periodo de Reclutamiento: 4 meses.

Periodo de Seguimiento: 12 meses.

Fecha Prevista de Inicio: 01/10/2006.

Fecha Prevista de Finalización: 01/02/2008.

4. Justificación y objetivos

4.1 Introducción

La incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C es muy variable en Europa. En países como Reino Unido, Irlanda, Bélgica, España y Holanda, entre 1999 y 2001 se ha observado un incremento en la proporción de los casos de enfermedad por meningococo C. La mayor incidencia de enfermedad meningocócica es en niños pequeños, aunque en la mayoría de países también se ha observado un pico en otras edades⁽¹⁾.

Tras la introducción de la vacuna antimeningocócica C en los Calendarios vacunales de diversos países^(2,3,4,5,6,7), se observó un descenso significativo en el número de casos confirmados por laboratorio de enfermedad meningocócica por serogrupo C en todos los grupos de edad. El impacto fue mayor en los grupos vacunados, con una reducción superior al 90%, y también se observó un descenso en la incidencia en los grupos no vacunados, cercano al 70%, lo que sugiere que la vacuna proporciona inmunidad de grupo.

Actualmente hay disponibles dos tipos de vacunas antimeningocócicas C: 1) Vacunas conjugadas con proteína mutante de la toxina diftérica ó CRM₁₉₇ en las que oligosacárido de la cápsula del meningococo C se conjuga con ésta proteína (MenC-CRM) y 2) la vacuna conjugada que conjuga un polisacárido de la cápsula de meningococo C con proteína transportadora de toxina tetánica, ó TT (MenC-TT). La proteína transportadora utilizada en las vacunas podría tener alguna influencia en la respuesta inmune generada^(8,9).

Las vacunas antimeningocócicas C conjugadas se han incorporado a los calendarios de vacunación infantiles y se administran de acuerdo a la misma pauta vacunal utilizada para otras vacunas pediátricas dado que esto es lo más práctico tanto para los médicos como para los niños ya que mejora el cumplimiento de las pautas vacunales y por tanto las coberturas de vacunación^(10,11). Para asegurar que la administración simultánea de la vacuna antimeningocócica C conjugada con otras

vacunas incluidas en los calendarios de vacunación infantil no provoca ninguna interferencia y que se alcanza una respuesta satisfactoria para todos los antígenos de las diferentes vacunas administradas se han realizado diferentes ensayos clínicos y los resultados obtenidos avalan esta coadministración. La administración de vacunas antimeningocócicas C conjugadas simultáneamente pero en sitios diferentes de inyección con vacunas frente a difteria, tétanos, vacunas de tos ferina de célula completa o acelulares, vacunas de polisacáridos conjugados de *Haemophilus influenzae* tipo b, vacuna antihepatitis B, vacunas de la polio inactivada o vacunas rubéola-sarampión-parotiditis, no mostró en ensayos clínicos ninguno efecto clínicamente significativo en la respuesta a estos antígenos. Sin embargo, en algunas ocasiones se observaron diferencias en la media geométrica de los títulos de anticuerpos, cuando se administraron las vacunas simultáneamente o cuando se administraron separadas, pero la significación clínica, si es que la tuviera, no se ha establecido^(12,13,14,15,16).

Los datos más recientes que analizan la efectividad de los programas rutinarios de vacunación en Reino Unido (en los que se han utilizado diferentes cantidades de las tres vacunas antimeningocócicas C conjugadas) que cubren el periodo desde la introducción de la vacuna a finales del año 1999 y Marzo de 2004 han mostrado que la efectividad de la vacuna en el primer año tras finalizar la pauta de vacunación primaria es alta 93% (IC95% 67 a 99), sin embargo, la inmunidad disminuye un año después de completar la pauta de vacunación primaria⁽¹⁷⁾. Basándose en estos datos, las Autoridades Regulatorias de Reino Unido (MHRA) solicitaron a los tres productores de vacunas antimeningocócicas C conjugadas (MCC) que presentaran una variación solicitando una modificación de la posología autorizada en la Ficha Técnica de la vacuna, para incluir la recomendación de administrar una dosis de recuerdo en el segundo año de vida en niños que reciben una primovacuna con dos dosis. Esta nueva posología fue autorizada para todas las vacunas antimeningocócicas C conjugadas en 2003. Es importante tener en cuenta que la posología autorizada antes de esta fecha no era igual para todas las vacunas antimeningocócicas C conjugadas, la posología autorizada para la vacuna MenC-TT era de dos dosis en primovacuna mientras que las vacunas MenC-CRM₁₉₇ necesitaban tres dosis para completar la pauta de vacunación primaria, sin embargo, esta diferencia no se consideró cuando las Autoridades Regulatorias aprobaron la recomendación de incluir una dosis de recuerdo, y por tanto, la posología autorizada en la Ficha Técnica de las tres vacunas es la misma⁽¹⁸⁾.

Los calendarios de vacunación en los países se están modificando para implementar esta nueva posología, administrar una dosis de recuerdo en el segundo año de vida tras dos dosis en primovacuna^(19,20). Se espera que con esta nueva posología la efectividad siga siendo alta un año después de haber completado la pauta de vacunación, pero las Autoridades Sanitarias son conscientes de la importancia que tiene el hacer un seguimiento de los resultados de esta nueva pauta en el futuro.

4.2 Justificación

Las Autoridades Regulatorias del Reino Unido solicitaron a los tres productores de vacunas MCC que presentaran una variación solicitando una modificación de la posología autorizada en la Ficha Técnica de la vacuna, para incluir la recomendación de administrar una dosis de recuerdo en el segundo año de vida. Sin embargo, no se solicitó aportar ningún estudio clínico que avalará esta nueva pauta. Esta variación se autorizó debido a que la efectividad vacunal descendía un año después de haber completado la pauta de vacunación primaria autorizada en la Fichas Técnicas de las vacunas, y basándose en la experiencia con otras vacunas conjugadas donde la administración de una dosis de recuerdo en el segundo año de vida había incrementado la efectividad de la vacuna.

Ninguno de los tres productores de vacunas antimeningocócicas C conjugadas realizó ningún ensayo clínico que avalará la posología de dos dosis en primovacuna y una dosis de recuerdo en el segundo año de vida, incluso si esta nueva pauta vacunal hacía necesario disminuir el número de dosis necesarias para completar la primovacuna que se tenía autorizado previamente.

Existe solo un ensayo clínico en el que se ha evaluado la administración de la vacuna antimeningocócica C conjugada con toxoide tetánico (MenC-TT) como cuarta dosis a los 14 meses de edad tras una serie de vacunación primaria con la misma vacuna MenC-TT a los 2, 3 y 4 meses de edad. Sin embargo, el número de sujetos que participaron en el estudio y que recibieron esta pauta vacunal es limitado (n=40).

La existencia de memoria inmunológica de las vacunas MCC se ha demostrado en ensayos clínicos en los que se ha administrado la vacuna antimeningocócica C polisacárida (no conjugada) como dosis de estimulación tras una vacunación primaria con vacunas antimeningocócicas C conjugadas.

Por tanto, hay una clara necesidad de generar datos de eficacia de la administración de las vacunas MCC como dosis de recuerdo en el segundo año de vida. Tampoco existen pruebas que permitan asegurar el intercambio entre tipos de vacunas dentro de una pauta vacunal, de forma que se desconoce si la inmunidad varía dependiendo

del tipo de vacuna utilizado en primovacunación o como recuerdo. Se debe, además, analizar si la proteína transportadora con la que se conjuga el polisacárido tiene importancia en la respuesta alcanzada tras la administración de una dosis de recuerdo o si la vacuna antimeningocócica C conjugada administrada a los niños en la vacunación primaria tiene significación clínica en la eficacia tras la administración de la dosis de recuerdo.

Este ensayo clínico será el primero en el que se analice la inmunogenicidad de una dosis de recuerdo con ambos tipos de vacunas MCC conjugadas tras una vacunación primaria con vacunas MenC-TT o MenC-CRM₁₉₇. Los datos generados en este ensayo clínico permitirán a las Autoridades Sanitarias corroborar si es correcta la decisión adoptada o si es necesario implementar otras acciones en el futuro.

4.3 Objetivos del ensayo

Objetivo principal:

Evaluar la no inferioridad en la aparición de títulos de anticuerpos con actividad bactericida en suero (SBA) iguales o superiores a 1/128 tras una dosis de recuerdo de vacuna de meningococo conjugada a los 14 a 18 meses entre dos vacunas, una vacuna con polisacárido de-O-acetilado conjugada con proteína transportadora de toxina tetánica (TT) y otra vacuna con polisacárido O-acetilado conjugado con proteína transportadora mutante de la toxina diftérica CRM₁₉₇, tras haber sido primovacunados con dos dosis de la vacuna TT o con tres dosis de la vacuna CRM₁₉₇ en los primeros siete meses de vida.

Objetivos secundarios:

- Describir los títulos de SBA frente a meningococo C presentes en el momento antes de la revacunación.
- Describir los títulos de anticuerpos frente a *H. influenzae* tipo b presentes en los niños en el momento antes de la revacunación.
- Comparar los títulos basales de SBA frente a meningococo C y de anticuerpos frente a Hib según la pauta y vacuna utilizada en la primovacunación.
- Evaluar el porcentaje de niños que presentan títulos de SBA iguales o superiores a 1:128 en cada vacuna utilizada en primovacunación y en revacunación, así como categorizar según otros títulos: 1:8, 1:16, etc.
- Evaluar el impacto que tiene sobre el mantenimiento de SBA, el antecedente de vacunación con vacuna 7-valente de neumococo conjugada con CRM₁₉₇

administrada concomitantemente con la vacuna frente al meningococo C en la primovacunación.

- Evaluar el impacto que tiene sobre el mantenimiento de los títulos de anticuerpos frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, el antecedente de vacunación con vacuna 7-valente de neumococo conjugada con CRM₁₉₇ administrada concomitantemente con la vacuna frente al meningococo C en la primovacunación.
- Estimar el impacto que tiene la administración concomitante de la vacuna de meningococo C sobre los títulos de anticuerpos frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, dependiendo del transportador proteico que utiliza.

5. Tipo de ensayo y diseño del mismo

Ensayo clínico multicéntrico, abierto y aleatorizado, fase IV.

Se incluirán un total de 496 sujetos que serán asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de vacuna para cada Comunidad Autónoma. Cada una de las CC.AA. ha primovacunado a los niños candidatos a incluirse en el estudio con vacunas distintas. En la Comunidad de Madrid los niños recibieron 3 dosis de vacuna conjugada con CRM₁₉₇, mientras que en la Comunidad Valenciana recibieron 2 dosis de vacuna conjugada con TT. Por tanto cada Comunidad servirá como grupo de primovacunación, y en cada una se aleatorizará el tipo de vacuna a administrar, de forma que se formarán cuatro grupos, dos en Valencia y dos en Madrid:

Comunidad Valenciana:

Grupo 1: 124 sujetos primovacunados con dos dosis de vacuna Men C-TT antes de los 7 meses de vida que recibirán la vacuna Men C-TT.

Grupo 2: 124 sujetos primovacunados con dos dosis de vacuna Men C-TT antes de los 7 meses de vida que recibirán la vacuna Men C-CRM₁₉₇.

Comunidad de Madrid:

Grupo 3: 124 sujetos primovacunados con tres dosis de vacuna Men C-CRM₁₉₇ antes de los 7 meses de vida que recibirán la vacuna Men C-TT.

Grupo 4: 124 sujetos primovacunados con tres dosis de vacuna Men C-CRM₁₉₇ antes de los 7 meses de vida que recibirán la vacuna Men C-CRM₁₉₇.

5.1 ***Fase del ensayo clínico***

Fase IV.

5.2 Proceso de aleatorización

La aleatorización por centro colaborador se utilizará para asignar cada participante a uno de los grupos del estudio (revacunación con vacuna conjugada con CRM₁₉₇ ó con TT). En este estudio multicéntrico, se eligió la aleatorización por bloques para asegurar que cada centro participante incluye un número igual de sujetos por grupo.

Cada participante recibirá un número de identificación que deberá asignarse de acuerdo con el orden cronológico de inclusión en el estudio para el centro (Ej. El primer número de identificación será 001, el segundo será 002,...) En la práctica, después de la firma del consentimiento informado, el investigador asignará un número de identificación al sujeto. Posteriormente, el sujeto será asignado comprobando el grupo al que corresponde el número de identificación en la lista de aleatorización.

Los números de identificación no serán reasignados bajo ningún concepto.

5.3 Diseño

Todos los sujetos recibirán la vacuna Infanrix-IPV-Hib®, GlaxoSmithKline, Rixensart, Bélgica, a los 14-18 meses de edad, según el actual esquema de vacunación utilizado en España. Concomitantemente recibirán de forma aleatoria una de las dos vacunas de estudio: polisacáridos de meningococo C conjugados con toxoide tetánico (NeisVac-C®, Baxter, Viena, Austria) ó conjugados con CRM₁₉₇ (Meningitec®, Wyeth, Pearl River, NY, EE.UU). En la segunda visita del estudio se completará el calendario vacunal de la Comunidad Autónoma, de forma que se administrará la vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis) en aquellos niños que no la hubieran recibido. Además se les ofertará la vacuna de la varicela.

5.4 Técnicas de enmascaramiento

No aplicable. Se trata de un estudio abierto.

5.5 Evaluación del estudio

La evaluación de los resultados se hará en dos fases, una primera al obtener el resultado serológico de todos los niños al mes de la revacunación, con lo cual se podrá obtener el resultado del objetivo principal del estudio.

En una segunda fase se analizará la concentración de los anticuerpos a los 12 meses después de la revacunación.

5.6 Dosis no utilizadas

Los productos no usados o abiertos serán devueltos al promotor al final del estudio. El monitor encargado del ensayo clínico será responsable de comprobar los productos

utilizados y no utilizados, así como de la organización del envío. Estas dosis no se administrarán a sujetos que no estén incluidos en el estudio.

6. Selección de los sujetos

Para ser susceptible de participar en el estudio, el sujeto debe cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

6.1 Criterios de inclusión

1. Niños sanos de ambos sexos.
2. Niños de entre 14 y 18 meses de edad (contando desde el día que cumplen 14 meses hasta el día antes del 19 mes).
3. Niños previamente inmunizados con 2 dosis de vacuna de meningococo C conjugada con toxoide tetánico (en la Comunidad Valenciana) o tres dosis de vacuna de meningococo C conjugada con CRM₁₉₇ (en la Comunidad de Madrid) antes del día que cumple los 7 meses de vida.
4. Consentimiento informado firmado por uno o ambos padres informados adecuadamente acerca del estudio.

6.2 Criterios de exclusión

1. Niños con enfermedad aguda o temperatura axilar $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ en el momento de la inclusión.
2. Niños con enfermedad crónica grave.
3. Niños que hayan recibido cualquier otra vacunación durante el último mes o que la tengan programada para los 28 días siguientes a la administración de la vacuna de estudio.
4. Niños con diagnóstico clínico o bacteriológico previo de infección meningocócica.
5. Niños con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de las vacunas utilizadas en el estudio o a los antibióticos utilizados durante el proceso de producción que podrían estar presentes en forma, de trazas indetectables (estreptomicina, neomicina, polimixina B).
6. Niños con historia personal conocida de convulsiones.
7. Niños con coagulopatía conocida no controlada.
8. Niños con inmunodeficiencia congénita o adquirida conocida.

9. Niños que estén recibiendo o que hayan recibido algún tratamiento que pudiera alterar la respuesta inmune (administración de inmunoglobulinas intravenosas, corticoides sistémicos o hemoderivados) en los 3 meses previos.
10. Niño que en opinión del investigador sea probable perder durante el seguimiento.
11. Niño actualmente incluido o prevista su inclusión en cualquier otro ensayo clínico.
12. Niño que en opinión del investigador no deba incluirse en el estudio por otras razones médicas o sociales.

6.3 *Número de sujetos previstos*

Se reclutará un número de 496 niños sanos.

6.4 *Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y los abandonos*

La población evaluable, por protocolo, será la población utilizada, para el análisis principal de inmunogenicidad tras la revacunación, los sujetos deberán:

1. Respetar todos los criterios de inclusión y exclusión.
2. No haber recibido ninguna vacuna no especificada o prohibida en el protocolo.
3. Haber respetado el calendario de extracciones de sangre.
4. No haber recibido medicación prohibida.
5. Estar correctamente aleatorizados.

Los sujetos que no cumplan con estos requerimientos no serán incluidos en el análisis principal de inmunogenicidad.

Para todos los sujetos que abandonen el estudio se describirán las causas de dicho abandono. Se comparará entre los dos grupos de tratamiento el número de sujetos que abandonan y las razones del mismo.

La población, por intención de tratar, constará de todos los niños aleatorizados que hayan sido vacunados.

Todos los niños que hayan recibido alguna de las vacunas serán incluidos en el análisis de seguridad.

6.5 *Duración del periodo de reclutamiento*

4 meses.

7. Descripción del Tratamiento

7.1 *Vacunas experimentales*

Meningitec® y NeisVac-C®

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Administración: Debe administrarse por vía intramuscular. Las vías intradérmica, subcutánea o intravenosa no deben utilizarse. La vacuna se administrará mediante inyección intramuscular profunda (hasta el final de la aguja, perpendicular a la superficie cutánea), **en el muslo (cuadrante súpero externo) de la pierna izquierda.**

Grupo terapéutico: J07AH

7.2 *Vacunas control*

Infanrix-IPV-Hib®

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Administración: Debe administrarse por vía intramuscular. Las vías intradérmica, subcutánea o intravenosa no deben utilizarse. La vacuna se administrará mediante inyección intramuscular profunda (hasta el final de la aguja, perpendicular a la superficie cutánea), **en el muslo (cuadrante súpero externo) de la pierna derecha.**

Grupo terapéutico: J07CA02 + J07AG01

7.3 *Etiquetado*

Al no requerirse enmascaramiento, las vacunas vendrán en su envase original.

7.4 *Almacenaje de las muestras*

Las vacunas deberán ser almacenadas en nevera (entre +2 y +8°C). No deberán ser congeladas.

Se hará una monitorización de la temperatura de la nevera que se registrará en hojas adecuadas, requiriéndose que se anote la temperatura máxima y mínima dentro de la nevera al menos 4 días a la semana.

7.5 *Tratamiento concomitante*

Los siguientes tratamientos concomitantes podrían interferir con los objetivos del estudio y deberán, por lo tanto, ser evitados durante el desarrollo del estudio:

- productos hemoderivados,

- inmunoglobulinas intravenosas (humanos o heterólogos),
- fármacos inmunosupresores incluyendo los corticoesteroides sistémicos.

Para reducir la incertidumbre sobre su contribución a la respuesta inmunológica y a potenciales efectos adversos, otras vacunas diferentes a las vacunas de estudio no deberán ser administradas en los 28 días previos y los 28 días posteriores a la administración de la vacuna de estudio.

Si estos tratamientos se administran durante el primer mes del estudio, deberán ser anotados en el CRD, y los sujetos deberán ser retirados del estudio. Si se administran entre el segundo y el duodécimo mes se anotará en el CRD y el sujeto continuará en el estudio.

El resto de los tratamientos que estén clínicamente indicados durante el desarrollo del estudio deberán ser administrados cuando se requieran.

Los antipiréticos no deberán ser administrados de manera preventiva durante las 72 horas siguientes a la vacunación. Si se realizara una prescripción terapéutica de analgésicos o antipiréticos, deberá ser mencionada en el CRD por el investigador.

Cualquier medicación administrada al sujeto durante el mes siguiente a la revacunación será anotada en el CRD con en nombre comercial, las fechas de comienzo y final del tratamiento, la dosis diaria y la indicación.

7.6 Manejo de las muestras de sangre

Las extracciones realizarán en el Centro de Vacunación de los investigadores. La cantidad de sangre requerida será de 5 ml, que se centrifugará a 3.000g y se separará en dos alícuotas. Las alícuotas se mantendrán refrigeradas hasta que sean recogidas por un mensajero especializado en el manejo de muestras biológicas y se envían a un centro con congelador con temperatura controlada inferior a -20°C.

Periódicamente se mandarán las muestras desde los laboratorios de conservación al laboratorio de la HPA en Manchester, convenientemente conservadas con hidrógeno líquido.

8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta

8.1 Variables del estudio

El objetivo de este estudio es comparar la respuesta en la estimulación de la actividad bactericida en suero inducida por las vacunas de meningococo C conjugadas con diversos transportadores administradas a los 14-18 meses de vida y que habían sido previamente primovacunados en los primeros 6 meses de vida.

Evaluación Primaria:

La variable principal será la comparación de los títulos de actividad bactericida del suero frente a meningococo C, producidos por las dos vacunas en estudio: conjugados con proteína CRM₁₉₇ ó con Toxoide Tetánico cuando se administran como dosis de revacunación entre los 14 y 18 meses, en niños que habían sido correctamente vacunados en los primeros 6 meses de vida con cualquiera de las dos vacunas. Definido por: Título de SBA igual o superior a 1/128.

Evaluación Secundaria:

Las variables secundarias serán la comparación de los títulos de anticuerpos frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, producidos por la vacuna Infanrix-IPV-Hib®, cuando se administra concomitantemente, y en lugares anatómicos distintos, con las dos vacunas en estudio: vacuna de polisacáridos de Meningococo C conjugados con proteína CRM₁₉₇ ó con Toxoide Tetánico, cuando se administran como dosis de revacunación entre los 14 y 18 meses, en niños que habían sido correctamente vacunados en los primeros 6 meses de vida con cualquiera de las dos vacunas y con al menos tres dosis de vacuna de *Haemophilus influenzae* tipo b combinada en vacuna pentavalente.

Evaluación de la Seguridad:

La seguridad durante la inmunización será evaluada de acuerdo con:

- Las reacciones inmediatas en los 30 minutos siguientes a la vacunación.
- Cualquier reacción/acontecimiento adverso lo suficientemente grave para que justifique un contacto médico, ocurrido desde los 30 minutos posteriores a la vacunación hasta la segunda visita del estudio.
- Todos los acontecimientos adversos graves ocurridos durante el mes siguiente a la revacunación.

8.2 Desarrollo del ensayo

Visita 1: Visita de inclusión (día 0)

Previo a la visita 1, la hoja de información será entregada a los padres o al representante legal de los potenciales sujetos.

Explicar y obtener el consentimiento informado de uno o ambos padres. El consentimiento informado deberá obtenerse previamente a la realización de cualquier evaluación o prueba específicas del estudio.

Revisar la historia médica.

Realizar un examen físico, incluyendo la determinación de la temperatura axilar. Si el sujeto presenta alguna enfermedad sistémica aguda o temperatura $\geq 38.0^{\circ}$ C la inclusión se debe retrasar hasta su resolución. El examen deberá ser realizado por el investigador o colaborador médico.

Si los sujetos cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, al sujeto se le asignará un número de identificación de acuerdo con el orden de inclusión.

Aleatorización: Cada niño será asignado aleatoriamente a uno de los 2 grupos de estudio en cada Comunidad Autónoma. Los sujetos serán identificados por:

- Iniciales del sujeto: formado por 3 letras: la primera letra corresponderá a la primera letra del primer nombre, la segunda letra corresponderá a la primera letra del primer apellido, y la tercera letra corresponderá a la primera letra del segundo apellido.
- Número del sujeto: formado por 5 (3+2) dígitos. El primer y segundo dígito corresponderá al número del centro. El tercer, cuarto y quinto dígito corresponderá al número correspondiente al orden cronológico de inclusión en el estudio en cada centro (Ej. el número del primer sujeto incluido será 001, el segundo será 002...).

El investigador comprobará en la lista de aleatorización el grupo de estudio correspondiente al número de inclusión.

Obtener 5 mL de muestra de sangre venosa.

Administrar las vacunas:

- Vacuna de estudio (vacunas de meningococo C), administradas en el muslo derecho.
- Vacuna administrada concomitantemente (Infanrix-IPV-Hib®), administrada intramuscular en el muslo izquierdo.

Después de la vacunación el sujeto se mantendrá bajo observación durante 30 minutos hasta que se descarte la aparición de reacciones adversas inmediatas. El investigador del estudio anotará los resultados de la visita en el CRD del sujeto.

Instruir a los padres para que contacten con el investigador inmediatamente en caso de que aparezca cualquier signo o síntoma inusual o grave después de la inmunización.

Programar la segunda visita.

Visita 2: (semana 4-6: día 28 a 41)

Obtener la historia médica relevante desde la última visita, por ejemplo, acontecimientos adversos que hayan requerido una consulta médica.

Obtener 5 mL de muestra de sangre venosa.

Vacunar con vacuna Triple vírica o varicela si no las tuviera puestas.

Visita 3: (mes 12: día 330 a 400)

Exploración clínica.

Obtener 5 mL de muestra de sangre venosa.

Monitorización:

Se seguirán las normas de Buena Práctica Clínica, de acuerdo a los Procedimientos Normalizados de Trabajo de Experior, S.L.

El monitor realizará una visita previa al inicio del estudio con el fin de valorar la cualificación de los investigadores y personal implicado para llevar el estudio y seleccionar los voluntarios. Durante el periodo de reclutamiento, el monitor clínico del ensayo comprobará el grado de cooperación además de ser responsable de la buena marcha del estudio y de efectuar controles de calidad del mismo. Examinará toda la documentación, determinando su validez y el seguimiento del protocolo. Asimismo, se seguirá un protocolo para la monitorización de efectos adversos.

Por ello el Investigador deberá aceptar formalmente la realización de visitas periódicas de monitorización durante la realización del estudio, con la finalidad de:

- Comprobar la marcha del mismo.
- Asegurar el cumplimiento del protocolo.
- Discutir cualquier problema.
- Comprobar que la información de los formularios es legible, correcta y completa.
- Validar los datos de los formularios, frente a los originales. El investigador proporcionará a petición del monitor los documentos originales que será considerados confidenciales.

8.3 *Valoración de la respuesta*

Inmunogenicidad:

Los métodos serológicos para valorar la respuesta inmunogénica que se utilizarán se resumen a continuación:

Los análisis de actividad bactericida se realizarán según lo descrito por Maslanka y cols 1997, con suero de conejo (Pel-Freeze Incorporated, Rodgerson, AZ, USA) como fuente exógena de complemento (rSBA). Se utilizará la cepa OAc+ C11 (fenotipo C:16:P1.7-1,1). Los títulos de SBA se expresarán como el recíproco de la dilución final del suero que de un porcentaje bactericida igual o superior al 50% tras 60 minutos. A los títulos menores de 4 se les asignará un valor de 2 por motivos informáticos.

Los análisis se realizarán en la unidad de Evaluación de Vacunas (HPA, Manchester, UK).

Seguridad:

Para evaluar las reacciones inmediatas, los sujetos se mantendrán bajo supervisión médica durante 30 minutos después de la inyección.

Cualquier acontecimiento/reacción adversa que sea lo suficientemente grave para justificar un contacto médico que ocurran desde los 30 minutos después de la vacunación hasta el final del estudio será recogida por los padres y el médico.

9. Acontecimientos adversos

Se considera Acontecimiento Adverso a cualquier acontecimiento médico adverso acontecido a un paciente o a un sujeto de la investigación clínica al que se le ha administrado un producto farmacéutico aunque no tenga necesariamente una relación causal con este tratamiento. Un Acontecimiento Adverso puede ser además cualquier signo desfavorable o inesperado, incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal, síntoma, o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto en investigación, relacionado o no con él mismo.

El registro de acontecimientos adversos es un aspecto importante de la documentación del estudio, por lo que se describen a continuación las normas a seguir:

9.1 Definiciones

Acontecimiento adverso (AA): cualquier incidencia perjudicial para la salud de un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

Reacción Adversa (RA): toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

Acontecimiento adverso grave (AAG) o reacción adversa grave (RAG): cualquier AA o RA que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenaza la vida del sujeto, haga

necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita.

A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellos AA o sospechas de reacciones adversas que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

Reacción adversa inesperada: RA cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

9.2 Detección y documentación de acontecimientos adversos

Los acontecimientos adversos que hayan necesitado una visita a un médico entre la visita 1 y la 2, serán investigados y registrados en el CRD.

Es responsabilidad del investigador documentar todos los acontecimientos adversos que ocurran durante el ensayo clínico.

En cada visita/evaluación, todos los acontecimientos adversos observados tanto por el investigador, como por uno de sus colaboradores clínicos, como los comunicados por el sujeto espontáneamente o como respuesta a una pregunta directa, serán evaluados por el investigador y anotados en la sección de acontecimientos adversos del cuaderno de recogida de datos del sujeto.

Los acontecimientos adversos deben ser registrados en cada visita de evaluación durante todo el estudio. Debe establecerse la naturaleza de cada evento, el tiempo de inicio después de la administración del fármaco, la duración, la gravedad y relación con el tratamiento. Los detalles de cualquier tratamiento correctivo deben registrarse en las correspondientes páginas del cuaderno de recogida de datos. La sintomatología inicial debe estar bien documentada en la visita de selección. Es importante recoger la información basal para poder interpretar los datos de las visitas subsiguientes.

Seguimiento de los acontecimientos adversos: Los investigadores deberán realizar un seguimiento de los sujetos con acontecimientos adversos hasta que estos hayan disminuido, desaparecido o hasta que el proceso se haya estabilizado. Deben enviarse al monitor del ensayo clínico los informes relativos al curso de la evolución del sujeto.

Valoración de la gravedad: A la intensidad máxima debe asignársele una de las siguientes categorías:

- **Leve**: Un acontecimiento adverso fácilmente tolerable por el sujeto, causando un malestar mínimo y no interfiriendo en la actividad diaria.
- **Moderado**: Un acontecimiento adverso que es suficientemente molesto para interferir con las actividades normales diarias.
- **Severo**: Un acontecimiento adverso incapacitante y que impide las actividades normales.

No se debe confundir un acontecimiento adverso calificado de severo con un acontecimiento adverso grave. La severidad es una categoría que se emplea para calificar la intensidad de un acontecimiento, tanto un Acontecimiento Adverso como un Acontecimiento Adverso Grave pueden ser severos, mientras que, por otro lado, un acontecimiento adverso grave es aquel que cumple alguno de los criterios que se detallan mas adelante.

Valoración de la causalidad: El investigador debe hacer todo el esfuerzo posible en explicar cada acontecimiento adverso y valorar su relación, si existe, con el tratamiento con el fármaco en estudio. La causalidad debe valorarse usando las siguientes categorías:

- **Definitiva**: El Acontecimiento Adverso sigue una secuencia temporal razonable a partir del momento de la administración del fármaco y sigue un patrón de respuesta conocida del fármaco en estudio y no puede ser explicado razonablemente por otros factores tales como el estado clínico del sujeto u otras intervenciones terapéuticas o medicaciones concomitantes administradas al sujeto y, además, uno o más de los siguientes: a) aparece inmediatamente después de la administración del fármaco; b) mejora al suspender la administración del fármaco; c) reaparece a la reintroducción del fármaco.
- **Probable**: El Acontecimiento Adverso sigue una secuencia temporal razonable a partir del momento de la administración del fármaco y sigue un patrón de respuesta conocida del fármaco en estudio y no puede ser explicado razonablemente por otros factores tales como el estado clínico del sujeto u otras intervenciones terapéuticas o medicaciones concomitantes administradas al sujeto.
- **Posible**: El Acontecimiento Adverso sigue una secuencia temporal razonable a partir del momento de la administración del fármaco y/o sigue un patrón de respuesta conocida del fármaco en estudio, aunque podría ser producida por otros factores tales como el estado clínico del sujeto u otras intervenciones terapéuticas o medicaciones concomitantes administradas al sujeto.

- **Improbable:** El Acontecimiento Adverso es más probable que esté producido por otros factores tales como el estado clínico del sujeto, intervenciones terapéuticas o medicaciones concomitantes administradas al sujeto y no sigue un patrón de respuesta conocida del fármaco en estudio.
- **No Relacionado:** El Acontecimiento Adverso está claramente relacionado con otros factores tales como el estado clínico del sujeto, intervenciones terapéuticas o medicaciones concomitantes administradas al sujeto.

9.3 Procedimientos para la notificación inmediata de acontecimientos graves o inesperados

El investigador principal comunicará los acontecimientos adversos grave e inesperados al promotor por teléfono o fax en las 24 horas siguientes al conocimiento del acontecimiento adverso por el investigador, quien a su vez, informará a las autoridades sanitarias.

Las notificaciones se realizarán por fax y el investigador recogerá la información en el impreso correspondiente, Anexo IX, y será enviado a:

Experior, S.L.
Tel: 961.452.190
Fax: 961.452.191

El promotor tiene la obligación de evaluar de forma continua la seguridad de los medicamentos en investigación utilizando toda la información a su alcance. Asimismo, debe comunicar a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas donde se realice el ensayo y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados, cualquier información importante que afecte a la seguridad del medicamento en investigación. Dicha comunicación se realizará según la legislación vigente.

10. Aspectos éticos

10.1 Consideraciones generales

Este protocolo se llevará a cabo según la legislación vigente (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004), con respeto a las normas de Buena Práctica Clínica CPMP/ICH/135/95 y a los principios enunciados en la Declaración de Helsinki.

El investigador accede, con la firma de este protocolo, a seguir las instrucciones y procedimientos descritos en el mismo y por lo tanto cumplirá los principios de Buena Práctica Clínica en los cuales se basa. Una vez firmado el protocolo, éste no debe modificarse sin el acuerdo por escrito, tanto del promotor como del investigador

principal, y con el consentimiento del Comité Ético de Ensayos Clínicos y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

10.2 Comité ético de investigación clínica

Este protocolo se someterá a los Comités Éticos de Investigación Clínica de Salud Pública de Valencia –Centro superior de Investigación de Salud Pública-, como Comité de Referencia, y a los CEIC de los investigadores participantes.

Cualquier cambio, modificación o enmienda que resulte necesaria durante el curso del estudio deberá ser presentado al mismo Comité Ético.

Cualquier cambio o modificación o enmienda menor (según la definición del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004) será notificado al Comité Ético para informar.

Cualquier cambio, modificación o enmienda mayor (según la definición del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004) será notificado al Comité Ético para aprobación. El estudio se continuará sólo cuando se obtenga la aprobación.

10.3 Consentimiento informado

En todo el ensayo clínico se aplica los principios del consentimiento informado de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki (Anexo IV) y el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004 antes de llevar a cabo cualquier procedimiento específico del estudio.

La información a los padres se dará verbalmente y por escrito (Anexo VI), y debe haber sido aprobada previamente por el CEIC. Los padres o tutores deben tener oportunidad de preguntar sobre cualquier detalle del estudio.

La hoja de información al paciente debe ser aprobada, junto con el protocolo, por el CEIC. El consentimiento informado se documentará a través de un formulario de consentimiento por escrito aprobado por el CEIC y firmado por el padre o la madre.

El impreso de consentimiento por escrito (Anexo VI) incluirá los elementos del consentimiento informado tal como se describe en la Declaración de Helsinki y cumplirá con la normativa española (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004). Este documento debe entregarse para dar la oportunidad a los padres de leerlo antes de firmarlo. El consentimiento debe documentarse mediante la firma del padre y/o madre fechada. La firma certifica que el consentimiento está basado en información que ha sido comprendida.

El consentimiento será puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal, previamente a la realización del ensayo, como marca el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004.

Se adjunta una copia del consentimiento informado a este protocolo (Anexo VI).

10.4 Confidencialidad y Acceso a los datos

La confidencialidad de los datos personales de los sujetos se mantendrá, aunque sujeta a la necesidad, por parte del monitor, de verificar los datos originales frente a la historia clínica del sujeto. En el cuaderno de recogida de datos y en toda la correspondencia del estudio figurarán tan solo las iniciales del sujeto, la fecha de nacimiento y el código del estudio. El promotor no guardará ningún documento con el nombre de ningún sujeto. Cumpliendo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Toda la información revelada por el promotor a investigador será tratada de manera estrictamente confidencial. El investigador solo hará uso de esta información para el ensayo clínico que se describe en este protocolo. Se compromete, además, a no revelar dicha información a terceros, salvo a otros colegas o empleados que participen en la ejecución del estudio y que se hallen asimismo vinculados por las obligaciones de confidencialidad.

En este estudio tan sólo los miembros del equipo investigador y los monitores del promotor mencionados en este protocolo tendrán acceso a los datos relevantes para el estudio de los sujetos que participan en el mismo.

10.5 Memoria económica

Los contenidos del presupuesto del ensayo, deben ser comunicados al Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico quedarán reflejados en un contrato entre las direcciones o gerencias donde se va a realizar el ensayo y la Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanidad de la Comunidad Valenciana.

10.6 Póliza del seguro

Cumpliendo con lo dispuesto en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004 el promotor ha contratado una póliza de responsabilidad civil cumpliendo con la normativa vigente.

11. Consideraciones prácticas

11.1 *Responsabilidades de todos los participantes en el ensayo*

Investigador: Deberán cumplir todos los requisitos del protocolo y se responsabilizará de que la información sea exacta y veraz y se haya obtenido de la forma indicada por el protocolo. Especialmente el investigador deberá velar en todo momento por el mejor cuidado posible del sujeto anteponiendo siempre el bienestar y seguridad de los sujetos.

Monitor: Deberá dar fe de que la información recopilada en el protocolo sea veraz, para lo cual deberá controlar con toda clase de facilidades por parte del equipo investigador para desarrollar su labor. Además se responsabilizará de los procedimientos de inspección y de comunicación a las autoridades sanitarias los acontecimientos adversos graves o inesperados que ocurran durante el estudio.

Promotor: Será responsable de velar por el cumplimiento de las normas legales pertinentes y de suministrar el producto en estudio.

Farmacéutico: Será responsable de guardar las vacunas del estudio en un lugar seguro y en las condiciones especificadas por el promotor, de forma que éste último pueda estar seguro de que las vacunas mantendrán su seguridad y su potencia hasta su caducidad. Asegurarse de que las normativas sobre etiquetado de vacunas se cumplen. Mantener registros adecuados de la disposición de todas las entradas de vacunas, incluyendo fechas, cantidad y uso por los sujetos, y si el estudio fuera suspendido, terminado, interrumpido o completado, devolver al promotor cualquier muestra no utilizada de las vacunas, o si se acordara por escrito con el promotor, proporcionar un certificado de destrucción local.

11.2 *Procedimientos de recogida de muestras sanguíneas para medir la inmunogenicidad*

Recogida: El volumen requerido de sangre total será de 5 mililitros aproximadamente para obtener de 2,5 a 3 mililitros finales de suero, esta muestra se recogerá en un tubo seco.

Procesamiento/Preparación: No necesita protección de la luz y se centrifugará a 3000 g durante 10 minutos a temperatura ambiente. La separación se realizará con pipetas de plástico desechables. Se obtendrán dos alícuotas de aproximadamente 1,5 mililitros cada una.

Almacenamiento: Se realizará en tubos de plástico de base curva, a -20 °C. No requiere protección de la luz.

11.3 Procedimientos de monitorización

Antes de iniciar el estudio, en la visita de inicio un representante de Experior, S.L. revisará el protocolo y los cuadernos de recogida de datos con los investigadores y el personal colaborador. Durante el estudio, el monitor visitará regularmente el centro, para controlar que los documentos de los sujetos están completos, la exactitud de los datos de los cuadernos de recogida de datos, la adhesión al protocolo y a las Normas de Buena Práctica Clínica, el progreso del reclutamiento, y también para asegurarse que las vacunas del estudio están siendo almacenadas, dispensadas y contadas según las especificaciones establecidas. El investigador y el personal del ensayo deberán estar disponibles para ayudar al monitor durante estas visitas.

El investigador deberá aceptar que el monitor revise las historias clínicas u otros datos clínicos para confirmar que son consistentes con los de los cuadernos de recogida de datos. Ningún dato que revele al identidad de los voluntarios deberá salir del centro. Los criterios de monitorización de Experior, S.L. requieren una verificación completa de la existencia del consentimiento informado, de que se cumplen los criterios de inclusión/exclusión, la documentación de los acontecimiento adversos graves y el registro de las variables principales y secundarias. Se llevarán a cabo comprobaciones adicionales de la consistencia de los datos originales de los cuadernos de recogida de datos, según el plan de monitorización específico de cada estudio.

11.4 Procedimientos de inspección

Además de los procedimientos de monitorizaciones de rutina, dentro de Experior existe una Unidad de Garantía de Calidad. Esta unidad lleva a cabo inspecciones de las actividad de investigación clínica de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo de Experior, para evaluar el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica. El centro de investigación también podrá ser inspeccionado por las Autoridades Sanitarias (durante el estudio o incluso cuando este haya finalizado). Si una Autoridad Sanitaria solicita una inspección, el investigador deberá informar inmediatamente a Experior de que se le ha hecho esta petición.

11.5 Registro de los datos y conservación de documentos

El investigador ha de completar los cuadernos de recogida de datos proporcionados, enviar los datos tal como se le haya indicado al principio del estudio y guardar en un lugar seguro los CRD junto con los otros documentos del estudio (protocolo, el manual del investigador y cualquier enmienda al protocolo). Todas las entradas de los CRD deberán realizarse tal como se describe en las instrucciones para cumplimentar los CRD.

Los datos de los sujetos recogidos en el CRD durante el ensayo, deberán documentarse de manera anónima y disociada, vinculándose a un código (número de sujeto), o a las iniciales del sujeto si fuera necesario, de manera que únicamente el investigador podrá asociar tales datos a una persona identificada o identificable.

El investigador guardará los documentos clínicos originales de cada sujeto del estudio, que constan de toda la información médica, demográfica incluyendo los datos de laboratorio, electrocardiogramas, etc., y una copia del formulario del consentimiento informado. Toda la información que sea registrada en los CRD, deberá ser contrastable con los documentos fuente del historial del voluntario.

El investigador deberá realizar las diligencias oportunas destinadas a guardar en el centro de investigación los documentos indispensables durante 15 años como mínimo tras la finalización o suspensión del estudio. Las historias clínicas de los sujetos y otros documentos fuente deberán ser guardados el máximo periodo de tiempo permitido por las normas del centro, pero no durante menos de 15 años. Sin embargo, el formulario de identificación del paciente junto con el consentimiento informado firmado deben ser guardados por el investigador durante un período de tiempo de 15 años después de la finalización del estudio. Mediante la firma del protocolo el investigador accede a seguir los procedimientos de conservación de documentos.

Los Cuadernos de Recogida de Datos los completará el investigador o la persona designada para tal efecto que será debidamente formada en procedimientos del estudio y requisitos para el registro de los datos. Una guía para la correcta compleción de los CRD está incluida en el Manual del Estudio. El Investigador Principal firmará los CRD.

El Promotor proporcionará los CRD provistos con una hoja original y dos autocopiativas, uno por sujeto. La información inmediatamente disponible se completará tan pronto como sea posible.

Una vez que se ha completado el estudio, los archivos se guardarán según las regulaciones locales, pero en ningún caso durante un período de tiempo menor de dos años después de la distribución comercial de los dispositivos en investigación.

Se mantendrá un Archivo del Estudio donde se guardará toda la documentación reguladora necesaria para facilitar su localización en el caso de que se lleve a cabo una auditoria.

El investigador será responsable de guardar toda la documentación del estudio bajo llave.

11.6 Enmiendas al protocolo

Cualquier modificación al protocolo, una vez autorizado por el CEIC o la AEMPS, debe documentarse por escrito, en forma de enmienda.

Las enmiendas estarán debidamente identificadas, por su número de orden cronológico, fechadas y firmadas por el promotor y el investigador.

Todas las enmiendas al protocolo se notificarán a los CEIC involucrados en el ensayo, y a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios antes de su aplicación. Si las modificaciones fueran relevantes es necesario además, la autorización de los CEIC involucrados en el ensayo, a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y a las Comunidades Autónomas antes de su aplicación. De acuerdo con el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004, son modificaciones relevantes todas las que supongan un aumento del riesgo para los sujetos participantes.

11.7 Condiciones de publicación de los resultados

Cualquier presentación formal o publicación de los datos recogidos en este estudio, será considerada como una publicación conjunta por el/los investigador/es y por el personal del promotor. La autoría de determinará de mutuo acuerdo.

El promotor requiere que se le envíen copias de cualquier proyecto de comunicación, con una antelación razonable (al menos 15 días laborables para un abstract o material para ser presentado oralmente y 45 días laborables para un artículo). El promotor revisará las comunicaciones en cuanto a exactitud (evitando posibles discrepancias con la información enviada a la Autoridades Sanitarias), verificará que la información confidencial no sea divulgada involuntariamente y proporcionará cualquier información adicional suplementaria.

11.8 Vacunas

Las vacunas se suministrarán de forma gratuita por el promotor del estudio al Servicio de Farmacia de los centros participantes, debidamente identificada y etiquetada como medicación de ensayo clínico.

12. Análisis estadístico

12.1 Hipótesis Estadística

Hipótesis primaria: La respuesta de SBA frente al meningococo C no difiere, independientemente de la vacuna utilizada en primovacunación o de la vacuna utilizada en la revacunación a los 14-18 meses de vida.

El criterio estadístico de no inferioridad se cumple si la diferencia en las respuestas de SBA frente a meningococo entre los cuatro grupos es menor del 6%, con un intervalo de confianza del 95%.

Hipótesis secundarias: La respuesta de anticuerpos frente al Hib no difiere independientemente de la pauta vacunal utilizada en primovacunación o de la vacuna utilizada en la revacunación a los 14-18 meses de vida, tanto en el porcentaje de sujetos que alcanzan niveles de anticuerpos superiores a 10 µg como la comparación de las medias geométricas de los títulos.

La dinámica de pérdida de los títulos de SBA durante el primer año no difiere en los 4 grupos estudiados, por eso optaremos por un diseño de Modelo Mixto en donde el tipo de vacuna sería un factor fijo y la evolución de los títulos de SBA a lo largo del tiempo del sujeto como factor aleatorio.

Se analizará si la coadministración de vacuna de neumococo conjugado, con las vacunas de primovacunación, tienen impacto en el nivel basal de SBA a los 14-18 meses, y en la respuesta a la revacunación, mediante una regresión logística.

12.2 Tamaño Muestral

El objetivo principal del estudio está basado en la comparación de la tasa de producción de SBA igual o superior a 1/128 frente meningococo C inducida por las vacunas de polisacáridos de meningococo C conjugados, a los 14-18 meses de vida, en niños primovacunados en el primer año de vida.

El cálculo del tamaño de la muestra se ha basado en el estudio previo que una dosis de vacuna de meningococo C conjugado con TT administrada como dosis de revacunación en niños previamente primovacunados con ésta vacuna, alcanzan un título de SBA igual o superior de 1/128 del 96,0%. El objetivo de este estudio es demostrar que la diferencia entre esta respuesta y la producida por cualquiera de las combinaciones de vacunas de meningococo C, no es mayor que una diferencia clínicamente significativa del 6% (el peor de las estimaciones para alcanzar una media de títulos de SBA del 90%). Para alcanzar este objetivo se calculó un tamaño de muestra de 113 sujetos evaluables por grupo (nivel alfa bilateral del 5% y potencia del 90%). Para cubrir las pérdidas imprevistas o el no cumplimiento por parte de los sujetos (10% máximo), se deberán incluir 124 sujetos por grupo.

Una SBA igual o superior a 1/128 sugiere una protección prolongada frente a la infección por meningococo C. Se considera que desde el punto de vista de salud pública una vacuna que obtenga un porcentaje igual o superior al 90% de esta

titulación protegería adecuadamente a la población tanto por efecto directo, como protección indirecta por efecto comunitario.

12.3 Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizará en dos fases:

Fase I, cuando se obtengan todos los resultados serológicos de los niños al mes de la revacunación, con lo que se podrá responder al objetivo principal.

Fase II, cuando se obtengan los resultados serológicos de los niños al finalizar el estudio (tras 12 meses de seguimiento), para contestar todos los objetivos secundarios.

Estadísticos descriptivos: Descripción de la respuesta inmune al antígeno de meningococo C y al RPR un mes después de la administración, y a los 12 meses tras la revacunación.

Los datos descriptivos serán analizados mediante el cálculo proporciones de sujetos que alcanzan diversos títulos de SBA. Para el meningococo se realizará un análisis descriptivo de los porcentajes de sujetos que alcanzan niveles adecuados de SBA, y para *Haemophilus influenzae* tipo b el porcentaje de niños que alcanza niveles de anticuerpos superiores a 0'1, 1 y 10 µg. Para todas las estimaciones descriptivas se proporcionarán los intervalos de confianza del 95 %.

Se calculará la media geométrica de las concentraciones de los títulos de SBA y de Inmunoglobulinas frente a Hib.

Estadísticos comparativos: El objetivo principal de este estudio implica comparación entre los dos grupos. El estudio se considerará satisfactorio si se demuestra el criterio de no inferioridad para el objetivo principal del estudio. El error tipo I de dos colas para este estudio no debe ser superior a 0.05.

12.4 Definición de la población

Todos los niños aleatorizados.

Población por intención de tratar: La población para el análisis por intención de tratar consistirá en todos los niños aleatorizados, vacunados.

Población por protocolo: La población evaluable (por protocolo) incluirá solamente a los sujetos:

- que satisfagan el protocolo con respecto a los criterios de inclusión y exclusión.
- con todas las visitas del estudio y la información completada.
- que no hayan recibido una vacuna no especificada o prohibida por el protocolo.

- que hayan respetado el calendario de extracciones de sangre.
- que no hayan recibido medicación prohibida.
- que estén correctamente aleatorizados.

12.5 Análisis de la Seguridad

El análisis de acontecimientos adversos graves durante el primer mes tras la vacuna, incluirá una lista de incidencias por gravedad y relación con la vacuna.

13. Bibliografía

1. Trotter C, Samuelsson S, Perrocheau A, Greeff S, Melker H, Heuberger S, Ramsay M. Ascertainment of meningococcal disease in Europe. *Euro Surveill* 2005;10(12):247-250
2. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *Med Microbiol.* 2002;51:717-722.
3. Trotter CL, Ramsay ME, Kaczmarski EB. Meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England and Wales: coverage and initial impact of the campaign. *Commun Dis Public Health.* 2002;5:220-225.
4. Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vazquez J. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill.* 2004;9:5-6.
5. De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2004;292:2491-2494.
6. Fitzgerald M, O'Donnell J, O'Flanagan D, Cafferkey M, Murphy K. Meningococcal disease in Ireland since the introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccination *Eurosurveillance* 2004; 8: (5)
7. De Greef S, Ruijs H, Timen A, van Deuren M, de Vries M, de Melker H et al. First effects of meningococcal C vaccination campaign in Netherlands. *Eurosurveillance Weekly* 2003; 7(30)
8. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D, Findlow J, Martin S, Morris R, Cartwright K, Miller E. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis* 2001; 183: 160-163.
9. Richmond P, Borrow R, Findlow J, Martin S, Thornton C, Cartwright K, Miller E. Evaluation of De-O-acetylated meningococcal C polysaccharide-tetanus toxoide conjugate vaccine in infancy: reactogenicity, immunogenicity, immunologic priming, and bactericidal activity against O-acetylated and De-O-acetylated serogroup C strains. *Infect Immun* 2001; 69: 2378-2382.
10. Andre FE. Development and clinical application of new polyvalent combined paediatric vaccines. *Vaccine.* 1999;17(13-14):1620-1627.
11. Dodd D. Benefits of combination vaccines: effective vaccination on a simplified schedule. *Am J Manag Care.* 2003;9(1 Suppl):S6-12.
12. Tejedor JC, Omeñaca F, García-Sicilia J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a 3-dose primary vaccination course with a combined diphtheria-tetanus-3 component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type b vaccine co-

- administered with a meningococcal C conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:1109-1115.
13. Tejedor JC, Moro M, Castro J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of primary immunization with a pentavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus vaccine co-administered with a combined *Haemophilus influenzae* type B and *Neisseria meningitidis* conjugate vaccine at 2, 4 and 6 months.
 14. Miller E, Southern J, Kitchin N, Cartwright K, Morris R, Burrage M, Goldblatt D, Borrow R. Interaction between different meningococcal C conjugate vaccines and the Hib component of concomitantly administered diphtheria/tetanus/pertussis/Hib vaccines with either whole cell or acellular pertussis antigens. Presented at the 21st annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Taormina, Italy, 2003: Abstract 169.
 15. Tejedor et al. Co-administration of DTPa-HBV-IPV/Hib with two doses of a MenC-TT conjugate vaccine in primary vaccination. Presented at the 23rd annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Valencia, España 2005
 16. Poellabauer EM, Peeterman R, Ehrlich HJ. Group C Meningococcal Polysaccharide-Tetanus Toxoid Conjugate vaccine: A Meta-Analysis of Immunogenicity, Safety and Posology. *Human Vaccines*, 2005; 1: 131-139
 17. Trotter C, Andrews NJ, Kaczmarek M, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet.* 2004;364:365-7.
 18. Summary Product Characteristics of Meningitec, and NeisVac-C.
 19. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario de vacunaciones recomendado 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/c2006.pdf>
 20. Department of Health United Kingdom. Pneumococcal vaccine added to the childhood immunisation programme; more protection against meningitis and septicaemia. 2006. Ref. number 2006/0056. <http://www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/PressReleases>

Anexo I: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Se adjunta a continuación.

Anexo II: FICHA TÉCNICA

Se adjuntan a continuación.

Anexo III: PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO

Se contemplarán los Procedimientos Normalizados de Trabajo referentes a los apartados incluidos en el artículo 45 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004, los cuales se hallan recogidos en el Manual de Procedimientos Normalizados de Trabajo de Experior, S.L.

Anexo IV: DECLARACIÓN DE HELSINKI

DECLARACIÓN DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964

Enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la

52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000

A. INTRODUCCIÓN

B. PRINCIPIOS BÁSICOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

INTRODUCCIÓN

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.
2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente". La investigación biomédica en seres humanos debe ser realizada solamente por personas científicamente calificadas, bajo la supervisión de una persona médica con competencia clínica. La responsabilidad por el ser humano siempre debe recaer sobre una persona con calificaciones médicas, nunca sobre el individuo sujeto a investigación, aunque éste haya otorgado su consentimiento.
4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.
5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.
7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.
8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.
9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

PRINCIPIOS BÁSICOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.
11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Cuando el menor de edad puede en efecto dar su consentimiento, éste debe obtenerse además del consentimiento de su tutor legal.
12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.
14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.
15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.
17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.
18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.
19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.
20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.
21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.
22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente ante testigos.
23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.
25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.
26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.
27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.
29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no se dispone de procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.
30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles, identificados por el estudio.
31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.
32. Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

Anexo V: PÓLIZA DEL SEGURO

Se adjunta a continuación.

Anexo VI: HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se adjunta a continuación.

Anexo VII: FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	CÓDIGO DE PROTOCOLO (promotor)	Nº NOTIFICACIÓN (Promotor)
	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACIÓN

I. INFORMACIÓN SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1a. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2ª. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN			
	DÍA	MES	AÑO		<input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER			DÍA	MES	AÑO	
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).								8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLACE			
								<input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLINICAMENTE RELEVANTE <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA REACCIÓN ADVERSA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN			

II. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VÍA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO	FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VÍA	22c. FECHAS DE INICIO	FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)					

IV. INFORMACIÓN SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INVESTIGADOR	
24c. CÓDIGO DE LABORATORIO (Nº AEM)	25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	24c. TÉCNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELÉFONO: FIRMA:	
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO	