

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título: Estudio Fase III de inmunogenicidad, reactogenicidad y seguridad de diferentes formulaciones de la vacuna antimeningocócica conjugada ABCYW-135 (MenABCYW-135, Nimenrix[®] y Trumenba[®]) administrada a adolescentes sanos de 10 a 14 años de edad

Alumno: María Jesús Cosano Ramírez

Tutor: José Manuel Soler Torró

Master Universitario de Investigación en Atención Primaria

Curso: 2018-2019

ÍNDICE

2. Pregunta de investigación.....	4
3. Pregunta PICO.....	4
4. Antecedentes y estado actual del tema.....	4
5. Justificación.....	5
6. Hipótesis.....	7
7. Objetivos de la investigación.....	7
7.1 Objetivo principal.....	7
7.2 Objetivos secundarios.....	7
8. Materiales y métodos.....	8
8.1 Tipo diseño.....	8
8.2 Población diana y población a estudio.....	8
8.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	8
8.3.1 Criterios de inclusión.....	8
8.3.2 Criterios de exclusión.....	8
8.3.3 Criterios previstos para la retirada de los sujetos del Estudio.....	10
8.3.4 Abandono voluntario del paciente.....	11
8.3.4.1 Por criterio de eficacia.....	11
8.3.4.2 Por criterios de seguridad.....	11
8.3.5 Por incumplimiento o violación de las normas contenidas en el protocolo.....	11
8.3.6. Para todos los pacientes que abandonen el estudio el investigador seguirá los siguientes procedimientos..	11
8.4 Cálculo tamaño de la muestra.....	11
8.5 Método muestreo.....	12
8.6 Método de recogida de datos. Descripción de la intervención y el procedimiento.....	12
8.6.1 Visita 1 (de Selección, Día 0).....	12
8.6.2 Llamada de seguimiento (Día 7 tras Visita 1).....	12
8.6.3 Visita 2 (Día 180).....	13
8.6.4 Visita 3 (Día 122).....	13
8.6.5 Llamada de seguimiento (Día 7 tras Visita 2).....	13

8.7 Variables: Definición de las variables, categorías y unidades.....	14
8.7.1 Variable principal de valoración.....	14
8.7.2 Variables secundarias.....	14
8.8 Estrategia de análisis estadístico: test y procedimiento.....	14
8.9 Programa estadístico a utilizar.....	15
9. Aplicabilidad y utilidad de los resultados si se cumple la hipótesis.....	15
10. Seguridad y comunicación de efectos adversos.....	16
11. Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	16
12. Calendario y cronograma previsto para el estudio.....	16
13. Limitaciones y posibles sesgos, métodos utilizados para minimizar los posibles riesgos.....	17
13.1 Aleatorización.....	17
13.2 Enmascaramiento.....	17
14. Posibles problemas éticos.....	17
15. Modelo de Consentimiento Informado.....	18
16. Ley de Protección de datos.....	19
17. Personal que participará en el estudio y responsabilidades.....	19
18. Instalaciones, instrumentación.....	20
19. Presupuesto.....	21
19.1 Financiación.....	21
19.2 Seguro.....	21
19.3 Financiación Prematura o Suspensión del estudio.....	21
20. Bibliografía (Formato Vancouver).....	22
21. Anexos.....	24
Anexo I: Tipo Diseño.....	24
Anexo II: Consentimiento Informado.....	25
Anexo III: Cronograma.....	33

2. Pregunta de investigación

¿Se podría evitar la enfermedad de Meningitis A, B, C, Y o W-135 en adolescentes de 10 a 14 años mediante la administración de una vacuna pentavalente con dichas cepas meningocócicas que genere los anticuerpos suficientes para su prevención?

3. Pregunta PICO

¿Cuál es la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna pentavalente Men ABCYW-135 frente a la vacuna monovalente Meningocócica B (Trumenba[®]) y vacuna meningocócica tetravalente ACYW-135 (Nimenrix[®]) para prevenir la Meningitis A, B, C, Y, W-135 en adolescentes sanos con edades comprendidas entre 10 y 14 años?

4. Antecedentes y estado actual del tema

La meningitis más común es la de origen viral, aunque existen varias clases de meningitis. La meningitis bacteriana es menos frecuente su contagio, aunque ha ido incrementando el número de casos en estos últimos años. Dicha meningitis bacteriana puede provocar la muerte. Suele comenzar con una sintomatología parecida a una gripe. Puede inducir pérdida de audición y lesiones cerebrales, así como, dañar otros órganos. Las infecciones por neumococo y las infecciones meningocócicas pueden derivar a meningitis bacteriana.

Cualquier persona puede contraer meningitis, pero esta enfermedad es más común en las personas con sistemas inmunitarios débiles, o personas frecuentemente expuesta a ella, por ello es muy importante su prevención.

La meningitis puede agravarse muy rápido. Signos de alerta son: fiebre súbita, dolor de cabeza fuerte, rigidez de cuello y náuseas o vómitos.

A continuación se plasma los datos recogidos en España hasta la semana 34 del año 2018 según las estadísticas del Instituto de Salud Carlos III de Madrid:

-Meningitis B:

Han sido 96 casos (tasa 0,25/100000) del serogrupo B.

-Meningitis A:

En la actualidad no se tiene datos de infección en la población española.

-Meningitis C:

30 casos (0,08/100000) del serogrupo C.

La vacuna conjugada frente al meningococo C se usa de forma universal desde el año 2000, por lo que la infección por este serogrupo se mantiene en niveles mínimos.

-Meningitis Y:

30 casos (0,08/100000) del serogrupo Y.

-Meningitis W-135:

40 casos (tasa 0,10/100000) del serogrupo W.

Esta enfermedad se puede prevenir mediante la vacunación. Hoy en día existe dos vacunas frente al serogrupo B (Trumenba[®] y Bexsero[®]) y otras dos combinadas frente a los serogrupos A, C, W e Y (Nimerix[®] y Menveo[®]), no incluidas en los calendarios oficiales de vacunación españoles (excepto esta última vacuna en la ciudad autónoma de Melilla a los 12 años en sustitución de la del serogrupo C), por lo que el control de estas enfermedades son fundamentales para la Salud Pública.

5. Justificación

Las vacunas son productos biológicos complejos y heterogéneos formadas por antígenos para generar inmunidad específica, activa y protectora contra el agente infeccioso, toxinas u otros tipos de antígenos. Las vacunas profilácticas frente a agentes infecciosos pueden portar microorganismos inactivados química o físicamente, microorganismos vivos atenuados o avirulentos o

extractos de antígenos que provienen de los organismos o que se producen a través de la tecnología de recombinación de ADN.

Las vacunas profilácticas se administran a la población sana, en la mayoría de los casos a niños o adolescentes para prevenir la adquisición de una determinada enfermedad y dado que no hay un objetivo terapéutico, se limita a la tolerabilidad y toxicidad.

Dos de las vacunas infantiles recomendadas son la Meningitis B y la Meningitis ACYW-135 todas ellas contra enfermedades potencialmente graves en la infancia y adolescencia.

La vacunación está justificada porque a estas enfermedades están expuestos todos los niños y adolescentes, con los costes económicos y sociales que ello supone (actualmente no están incluidas en el calendario de vacunación infantil), y por sus complicaciones.

A continuación se expone información de las vacunas comercializadas que van a ser utilizadas en este estudio, es decir, Trumenba[®] y Nimenrix[®].

-*Trumenba*[®]: Vacuna frente al meningococo del grupo B (recombinante, adsorbida) se administra con edad mayor o igual a 10 años. Laboratorio: Pfizer.

Se administrarían 2 dosis separadas 6 meses entre ellas.

Una dosis (0,5 ml) contiene: fHbp lipidada recombinante (proteína de unión al factor H), producida en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante y adsorbida en fosfato de aluminio (0,25 miligramos de aluminio por dosis):

- fHbp de la subfamilia A de *Neisseria meningitidis* del serogrupo B: 60 microgramos
- fHbp de la subfamilia B de *Neisseria meningitidis* del serogrupo B: 60 microgramos

-*Nimenrix*[®]: Polvo y disolvente para solución inyectable en jeringa precargada.

Laboratorio: Pfizer.

Vacuna conjugada frente a meningococo de los grupos A, C, W-135 e Y

En mayores de 10 años, solo se administra 1 dosis de vacuna (0.5 mL), la cual contiene en los siguientes polisacáridos nombrados, 44 microgramos de conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora:

- Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo A: 5 microgramos
- Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo C: 5 microgramos
- Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo W-135: 5 microgramos
- Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo Y: 5 microgramos

Actualmente no hay datos de interferencias entre ellas. En el prospecto de cada vacuna plasma su coadministración sin problema el mismo día en miembros diferentes. En caso de surgir alguna o un incremento inaceptable de efectos adversos, deberían estudiarse los intervalos mínimos y cantidades entre las inmunizaciones para evitar dichos problemas.

6. Hipótesis

Como se expone en el punto 4 y 5, hay dos vacunas comercializadas, llamadas Trumenba[®] (prevenir Meningitis B) y Nimenrix[®] (para prevenir Meningitis ACYW-135). Pero lo ideal sería administrar una vacuna con estas 5 cepas meningocócicas en una misma vacuna (Men ABCYW-135) administrada en 2 dosis de 0.5 mL cada una (separadas 6 meses entre cada dosis) que genere los anticuerpos suficientes a los adolescentes de 10 a 14 años para prevenir dichas enfermedades meningocócicas.

7. Objetivos de la investigación

7.1 Objetivo Principal

Comparar la inmunogenicidad de la vacuna pentavalente que protege frente a Meningitis A, B, C, Y, W-135 frente a la administración simultánea y separada de la vacuna Trumenba[®] y Nimenrix[®].

7.2 Objetivos Secundarios

- Estudiar la posible interferencia inmune cuando se administra la vacuna Pentavalente Men ABCYW-135 o la vacuna de Meningitis B (Trumenba[®]) y Men ACYW-135 (Nimenrix[®]).
- Valorar la seguridad de la vacuna pentavalente (MenABCYW-135) o la vacuna de Meningitis B (Trumenba[®]) más la vacuna tetravalente de Meningitis ACYW-135 (Nimenrix[®]).

8. Materiales y métodos

8.1 Tipo diseño

El diseño elegido es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, paralelo, doble ciego y controlado con placebo con 2 brazos de estudio, para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna pentavalente (Meningococo A, B, C, Y, W-135), frente a la vacuna monovalente de Meningococo B (Trumenba[®]) + vacuna tetravalente de Meningococo ACYW-135 (Nimenrix[®]) administradas en adolescentes de 10-14 años.

*Se esquematiza en **ANEXO I***

8.2 Población diana y población a estudio

Se incluirán a niños sanos de entre 10 años y 14 años que no hayan recibido ninguna vacuna meningocócica, excepto la meningitis C, si ha sido administrada con menos de 2 años de edad.

El número total de participantes en el estudio es de 120.

8.3 Criterios de inclusión y exclusión

8.3.1 Criterios de inclusión

1. Adolescentes entre 10 y 14 años de edad en el momento de la vacunación.
2. Obtención consentimiento informado por escrito de padres o tutores legales de sujeto, y asentimiento firmado por el propio participante si su edad es igual o mayor de 12 años. Por lo que se comprometen a llevar a cabo el requerimiento del protocolo.

3. Sujetos con buen estado de salud.
4. No haber recibido ninguna dosis de vacuna contra la Meningitis A, B, Y o W-135. Exceptuando la vacuna Meningocócica C con menos de 2 años de edad.
5. Adolescentes en edad fértil, no embarazadas, ni en período de lactancia.

NOTA: No está permitida la inclusión del mismo paciente más de una vez

8.3.2 Criterios de exclusión

1. Participación concurrente en otro ensayo clínico en el que los adolescentes hayan sido o vayan a ser expuestos a otros productos farmacéuticos.
2. El uso de cualquier producto en investigación o no registrado, que no sea la vacuna en estudio durante el período que comienza 30 días antes de la administración de las vacunas objeto del estudio o el uso previsto durante el período que dura el estudio.
3. Haber padecido Meningitis A, B, C, Y o W.
4. Exposición conocida a enfermedad meningocócica durante los 30 días anteriores al comienzo del estudio.
5. Vacunación previa de Meningitis A, B, Y o W-135. Y vacunación de Meningitis C con edad superior a 2 años.
6. Adolescentes embarazadas o en período de lactancia.
7. Administración crónica de inmunosupresores o fármacos que modifiquen la respuesta inmune posteriormente a 180 días antes de comenzar con la vacunación, o planes de administrarlos durante el tiempo que dura el estudio.

8. Administración o planificación de la administración de una vacuna no prevista por el protocolo de estudio durante el período que comienza 30 días antes del estudio de vacunación.
9. Administración de inmunoglobulinas y/o algún producto sanguíneo durante los 180 días anteriores al comienzo del estudio.
10. Confirmación o sospecha de condición de inmunosupresión o inmunodeficiencia basada en la historia clínica y examen físico.
11. Antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria.
12. Antecedentes de enfermedades o reacciones alérgicas que pueden agravarse con alguno de los componentes de las vacunas.
13. Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otras neoplasias malignas que afectan a la médula ósea o el sistema linfático.
14. Enfermedad aguda en el momento de la inclusión o visitas con administración de vacuna. La enfermedad aguda se define como la presencia de una enfermedad moderada o grave con o sin fiebre. Fiebre se considera como una temperatura igual o superior a 38°C tomada por cualquier vía apropiada para su edad. Todas las vacunas pueden ser administradas a personas con enfermedades leves como diarrea, infección leve del tracto respiratorio superior sin fiebre.
15. Cualquier otra condición que, según investigador, evite que el adolescente participe en estudio.

A los pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se solicitará el consentimiento informado por escrito de sus padres o tutores legales, al igual que el asentimiento por escrito por parte del adolescente si su edad es igual o superior a 12 años.

8.3.3 Criterios previstos para la retirada de los sujetos del estudio

De acuerdo con la Declaración de Helsinki, los pacientes tienen derecho a retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo.

8.3.4 Abandono voluntario del paciente:

8.3.4.1 Por criterio de eficacia:

Cuando el tratamiento presente ineficacia para el paciente y pueda agravar su patología.

8.3.4.2 Por criterios de seguridad:

Cuando, por cualquier motivo, el tratamiento deje de resultar seguro para el paciente. Por ejemplo, el paciente presente una reacción alérgica al tratamiento u otro motivo que pueda poner en peligro su vida o tener graves consecuencias para el mismo.

8.3.5 Por incumplimiento o violación de las normas contenidas en el protocolo:

Cuando el paciente deje de cumplir los criterios del ensayo podrá ser retirado a criterio del investigador responsable.

8.3.6. Para todos los pacientes que abandonen el estudio el investigador seguirá los siguientes procedimientos:

Si un paciente del ensayo se retira prematuramente, el investigador proporcionará la razón principal de la suspensión y, como indican las normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC), se seguirán los procedimientos según protocolos habituales de tratamiento de su patología.

8.4 Cálculo tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra, nos basamos en la variable principal de este estudio: Inmunogenicidad de la vacuna meningocócica pentavalente (Men ABCYW-135) en términos de concentración de anticuerpos.

Para el estudio de MenABCYW-135 es necesario un tamaño de muestra de 120 pacientes (60 pacientes tanto para el grupo tratado con Trumenba[®] + Nimenrix[®] como para los tratados con MenABCYW-135 + Placebo) para detectar una posible diferencia alrededor del 6% en base de que el paciente pertenezca a un grupo (Trumenba[®] y Nimenrix[®]) u al otro (Men ABCYW-135) en la seroconversión que proporcionan las vacunas aplicando un test de dos colas (bilateral) basado en una distribución normal, con una potencia del 80% y

una distribución estadística con error alfa del 5% y una estimación de pérdidas de pacientes de 10%.

Se reclutarán por tanto, 120 pacientes en 3 centros españoles, y en cada centro deberá reclutar 40 pacientes.

8.5 Método muestreo

Test bilateral de dos colas con una potencia del 80% y un error alfa del 5%, ya que una potencia más alta y un error más bajo, supondrían un aumento de los costes y de la muestra que sería innecesaria, con lo que se obtiene un tamaño muestral de 60 individuos para cada brazo del estudio (n=120).

8.6 Método de recogida de datos. Descripción de la intervención y el procedimiento

8.6.1 Visita 1 (de Selección, Día 0):

- Criterios de inclusión/exclusión.
- Firma de Consentimiento Informado.
- Historia clínica con tratamientos previos, medicaciones actuales, signos y síntomas basales.
- Exploración física.
- Constantes vitales: tensión arterial, temperatura axilar, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria.
- Test de embarazo (si precisa).
- Extracción de sangre (20 mL) previa a vacunación para bioquímica, hemograma y análisis serológico.
- Cuestionario de calidad de vida.
- Aleatorizar y randomizar al sujeto.
- Administración vacunas.
- Entregar e informar de la tarjeta diario a rellenar durante los 7 días siguientes a la vacunación.
- Evaluación a los 30 minutos tras la vacunación.

Antes de la inclusión del sujeto, el padre/madre/tutor legal, así como asentimiento firmado por el propio paciente si es igual o mayor a 12 años se le explicará el estudio. El tutor firmará el consentimiento.

Anexo II

8.6.2 Llamada de seguimiento (Día 7 tras Visita 1):

- Si ha tenido algún acontecimiento adverso (enrojecimiento, induración, inflamación, fiebre, erupciones, dolor, irritabilidad o algún otro síntoma de interés).
- Toma de medicamentos.
- Consulta si ha estado ingresado o ha acudido al pediatra por algún motivo.

8.6.3 Visita 2 (Día 180):

- Verificar los criterios de inclusión/exclusión.
- Historia clínica con tratamientos previos, medicaciones actuales, signos y síntomas basales.
- Exploración física.
- Constantes vitales: tensión arterial, temperatura axilar, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria.
- Test de embarazo (si precisa).
- Asignación y administración vacunas.
- Recogida y entrega de la tarjeta diario a rellenar durante los 7 días siguientes a la vacunación.
- Evaluación a los 30 minutos tras la vacunación.

8.6.4 Llamada de seguimiento (Día 7 tras Visita 2):

- Si ha tenido algún acontecimiento adverso (enrojecimiento, induración, inflamación, fiebre, erupciones, dolor, irritabilidad o algún otro síntoma de interés).
- Toma de medicamentos.
- Consulta si ha estado ingresado o ha acudido al pediatra por algún motivo.

8.6.5 Visita 3 (Día 122):

- Verificar los criterios de inclusión/exclusión.
- Historia clínica con tratamientos previos, medicaciones actuales, signos y síntomas basales.
- Exploración física.
- Constantes vitales: tensión arterial, temperatura axilar, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria.
- Extracción de sangre (20 mL como en visita 1).

- Recogida de la tarjeta diario a rellenar durante los 7 días siguientes a la vacunación.
- Comunicar el final del estudio.

8.7 Variables: Definición de las variables, categorías y unidades

8.7.1 Variable principal de valoración

Inmunogenicidad de la vacuna pentavalente (Men ABCYW-135).

La serorespuesta está definida como una concentración de anticuerpos antivirales tras la vacunación en adolescentes que eran seronegativos antes de la vacunación como sigue una concentración de anticuerpos anti-Meningocócicos A, B, C, Y y W-135 posterior a la vacunación igual o superior a 100 mIU/mL.

8.7.2 Variables secundarias

La OMS recomienda una concentración de 10 microgramos/mL para todos los serotipos meningocócicos como factor de eficacia de la vacuna contra la enfermedad meningocócica invasiva.

- Síntomas locales en los 3 primeros días.
- Síntomas generales durante el primer mes y medio.
- Efectos adversos durante el primer mes y medio.
- Efectos adversos de interés específico a lo largo del estudio.
- Efectos adversos graves a lo largo del tiempo que dura el estudio.

8.8 Estrategia de análisis estadístico: test y procedimiento

La base de datos se cerrará y los códigos de aleatorización se abrirán una vez todos los pacientes hayan completado la visita final del estudio. No habrá análisis intermedios.

Se utilizará un programa estadístico, el cual está definido en el siguiente apartado (8.9).

Las poblaciones en las que basarán los análisis estadísticos:

- Población de Seguridad: Todos los pacientes que reciban la dosis del tratamiento del estudio y tengan una o más visitas posteriores a la inyección de dicha dosis se incluirán en la población de seguridad. El análisis de seguridad se basará en la población de seguridad.
- Población por intención de tratar (IT): Todos los pacientes incluidos que hayan completado una visita basal, con independencia de que hayan

recibido o no los tratamientos del estudio, formarán la población IT. Dicha población también será útil para los aspectos generales y las variables secundarias de eficacia.

- Población por protocolo: La población por protocolo es un grupo de la población IT. Solo se incluirán a los pacientes que hayan recibido el tratamiento programado. Así como, también se utilizarán para el análisis de las variables secundarias de eficacia.

La técnica estadística a utilizar será un estadístico muestral, con un test de dos colas (bilateral) basado en una distribución normal, con una potencia del 80% y una distribución estadística con error alfa del 5% (considerando error alfa a la probabilidad de rechazar hipótesis nula cuando es verdadera) y una estimación de pérdidas de pacientes de 10%.

Utilizando para comparar las medias de las concentraciones de anticuerpos de los dos brazos de estudio mediante un ANOVA (evalúa la importancia de uno o más factores al comparar las medias de la variable de respuesta en los diferentes brazos); así como comparar la proporción de individuos con serorespuesta positiva entre los grupos con una prueba Z de comparación de proporciones.

8.9 Programa estadístico a utilizar

El análisis estadístico se realizará mediante el programa *Statistical Analysis System* (SASR) (de versión 8 o superior). En el caso de que se produjese desviaciones del plan estadístico original, habría un procedimiento de comunicación de todas las desviaciones del plan estadístico, siendo descritas y justificadas en el protocolo, así como en el informe final, si fuese necesario.

9. Aplicabilidad y utilidad de los resultados si se cumple la hipótesis

Inmunogenicidad de las vacunas del estudio. La serorespuesta está definida como una concentración de anticuerpos postvacunación en adolescentes seronegativos antes de la vacunación como sigue:

- Para Meningitis A una concentración de anticuerpos igual o superior a 100 mIU/mL.
- Para Meningitis B una concentración de anticuerpos igual o superior a 100 mIU/mL.

- Para Meningitis A una concentración de anticuerpos igual o superior a 100 mIU/mL.
- Para Meningitis C una concentración de anticuerpos igual o superior a 100 mIU/mL.
- Para Meningitis Y una concentración de anticuerpos igual o superior a 100 mIU/mL.
- Para Meningitis W-135 una concentración de anticuerpos igual o superior a 100 mIU/mL.

10. Seguridad y comunicación de efectos adversos

Cada anomalía significativa clínicamente en las evaluaciones de seguridad en el transcurso del estudio se registrará como un acontecimiento adverso (AA), y se monitorizará en cada visita hasta que se vuelva al estado inicial o se pueda explicar mediante un diagnóstico apropiado.

Se considera AA a cualquier incidencia perjudicial para la salud en un sujeto tratado con un medicamento de estudio, aunque dicho signo desfavorable no tenga relación causal con el ensayo clínico. Se diferencia de Reacción Adversa a que en esta existe una sospecha de relación causal y acontecimiento adverso.

Se comunicará lo antes posible al promotor (laboratorio) del estudio.

11. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para la búsqueda bibliográfica se ha utilizado artículos de los últimos 6 años en Bases de datos como PubMed o Scopus; web como Google Académico; revistas científicas y de investigación; así como protocolos de otros ensayos clínicos como son MenACYW-CONJ069, MET-51 o MET-59.

12. Calendario y cronograma previsto para el estudio

- Visita 1 (de selección): Día 0.
- Llamada 1 de seguimiento: Día 7.
- Visita 2: Día 180.
- Llamada de seguimiento: Día 7 tras visita 2.
- Visita 3: Día 42 tras visita 2.

Se especifica en **Anexo III**.

13. Limitaciones y posibles sesgos, métodos utilizados para minimizar los posibles riesgos

13.1 Aleatorización

Los pacientes serán asignados aleatoriamente de manera que las variables de confusión se distribuirán de forma homogénea a los distintos brazos del estudio en un ratio 1:1 mediante un software específico (Epidat 5) que genera una secuencia de números aleatorios. Esta aleatorización se realizará en la primera visita, que será la Visita de Selección.

13.2 Enmascaramiento

El estudio se realiza con doble enmascaramiento.

Para hacer posible el doble ciego del estudio, la medicación será administrada al paciente en la misma consulta del hospital (conectada en su interior con la sala neveras donde se almacenan las vacunas), utilizando formas farmacéuticas idénticas, figurando en el etiquetado de los envases solo el código del estudio y el número de identificación del paciente.

14. Posibles problemas éticos

Comité Ético (Helsinki) y Autoridades: El ensayo se llevará a cabo según los principios de la Declaración de Helsinki, y de la normativa legal vigente (Real Decreto 223/2004), y no se iniciará hasta haber obtenido la aprobación del CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) de referencia y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

En Monitorización y Auditoría, el estudio será monitorizado mediante visitas locales, llamadas de teléfono e inspección periódica de CRD (Cuaderno Recogida de Datos) con la suficiente frecuencia para comprobar: ritmo inclusión, cumplimiento de las normas de los procedimientos del protocolo,

integridad y veracidad de los datos recogidos en los cuadernos, verificación de los documentos originales y aparición de acontecimientos adversos; las visitas de monitorización serán realizadas por los monitores del estudio. Por lo que los monitores podrán acceder a las historias clínicas de los pacientes después de solicitarlo el investigador. El investigador dedicará el tiempo suficiente a estas visitas y facilitará el acceso a toda la documentación a las personas autorizadas; y el estudio podrá ser auditado por un organismo independiente.

Si ocurriese Incumplimiento del protocolo, los PNTs (Procedimientos Normalizados de Trabajo), la BPC (Buenas Prácticas Clínicas) y/o los requisitos reguladores pertinentes por parte de un investigador o por los miembros de personal del promotor debe conducir a una intervención rápida para asegurar el cumplimiento.

Si la monitorización y/o auditoría identifican un incumplimiento serio y/o persistente por parte de un investigador, el promotor debe retirar al investigador del ensayo, y notificarlo rápidamente a las autoridades reguladoras.

15. Modelo de Consentimiento Informado

El paciente debe otorgar su consentimiento antes de ser incluido en el estudio clínico. El médico explicará la naturaleza, propósitos y posibles consecuencias del ensayo clínico de una manera comprensible para el paciente o representantes legales (por ejemplo los padres de los menores, como en este ensayo clínico). La información proporcionada por el médico deberá ser registrada.

El sujeto/padres/representante legal del estudio otorgará su consentimiento (asentimiento si precisa), firmando el modelo correspondiente. El investigador recibirá un número adecuado de modelos de consentimiento informado a través del Promotor. A este fin, cada modelo debe llevar la firma del investigador y del paciente/padres/representantes legales.

El investigador no comenzará ninguna investigación correspondiente al ensayo hasta haber obtenido el consentimiento del tutor legal del paciente.

16. Ley de Protección de datos

El tratamiento y la comunicación de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se realizará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de carácter personal. De acuerdo a dicha legislación, el paciente podrá ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Se mantendrá el anonimato de los participantes del estudio. Es decir, los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador y colaboradores podrán relacionar dichos datos con el paciente y con su historia clínica. Por lo tanto, la identidad del paciente no será revelada a persona alguna salvo excepciones: personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen, para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente; en caso de urgencia médica o requerimiento legal (autoridades sanitarias: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y Comité Local de Ensayos Clínicos).

Los datos de este estudio se utilizarán únicamente para los fines del mismo.

17. Personal que participará en el estudio y responsabilidades

El personal encargado de informar del estudio e incluir al paciente en el ensayo es el propio pediatra (sub-investigador/investigador), es decir, es quien revisa la historia clínica del sujeto y los criterios de inclusión y exclusión, realiza la exploración física, firma y revisa el consentimiento informado. También se

encargarían de realizar las llamadas de seguimiento y meter los datos en base de datos correspondiente.

Los enfermeros estarían separados en dos grupos: “ciegos/blinded” y “no ciegos/unblinded”

El personal ciego es el encargado de realizar la extracción de sangre, el procesamiento y almacenamiento de las muestras, toma de temperaturas del congelador donde se almacenan dichas muestras hasta su envío al laboratorio, explicar el diario de seguimiento y realizar evaluación 30 minutos tras administración de las vacunas.

El personal no ciego es el responsable de recibir la medicación, tomar las temperaturas de las neveras en la que se almacena las vacunas, aleatorizar al paciente y asignación de vacunas, así como de su administración y contabilidad.

18. Instalaciones, instrumentación

Distribución de tareas entre los servicios de Investigación Clínica y Farmacia.

La distribución de procedimientos de enfermería se realizará en tres salas contiguas.

-Sala de administración: administración y contabilidad del producto en investigación.

-Sala almacenamiento de vacunas y de procesamiento de muestras del estudio: recepción de vacunas y custodia, almacenamiento, control de cadena de frío y reconciliación del producto en investigación.

-Consulta 1: obtención muestras biológicas, para su posterior procesamiento y almacenamiento en la sala almacenamiento de vacunas y de procesamiento de muestras del estudio.

La de los pediatras sería en Consultas de pediatría:

Personal ciego del estudio (personal médico) y sub-investigadores delegados se encargarán de la obtención de Consentimiento Informado, realización de las visitas y sus procedimientos, tarjetas diario, seguimiento del paciente y resto de procedimientos del estudio.

En la propia consulta se realizará la entrada de datos en el eCRF (Recogida de Datos) del estudio.

Todo lo anteriormente expuesto (encargados de cada procedimiento del estudio) está recogido en los documentos adecuados del estudio (DOR Unblinded/Blinded Statement).

19. Presupuesto

19.1 Financiación

El promotor (laboratorio) correrá con todos los gastos de este proyecto y deberá presentar una memoria económica en cada Hospital para la firma del contrato con el centro y la obtención de la Conformidad de la Dirección del Centro.

El precio por cada visita física realizada será de 230 euros. Por cada llamada de seguimiento realizada será de 100 euros.

19.2 Seguro

El estudio contará con un seguro, la Compañía de Seguros Mapfre seguros en la póliza nº XXXXX, en el que también todos los pacientes de este estudio clínico se encuentran asegurados.

19.3 Financiación Prematura o Suspensión del estudio

Si el ensayo finaliza prematuramente o se suspende, el promotor debe informar al investigador y a las autoridades reguladoras de la finalización o suspensión y de la razón para ello. El promotor o investigador debe informar lo antes posible al CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) y facilitarle la razón de financiación o suspensión, tal y como especifiquen los requisitos reguladores pertinentes.

20. Bibliografía (Formato Vancouver)

- John E., Bennet M.D., William E., Dismukes M.D., Richard J., Duma M.D. et al. A comparison of Amphotericin B Alone and Combined with Flucytosine in the Treatment of Cryptococcal Meningitis. (PubMed)(The New England Journal of Medicine) 199; 301: 126-131. (Consultado: 14 de Marzo de 2019). Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197907193010303>
- Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Enfermedad meningocócica en España: Situación actual. (Asociación Española de Pediatría) (AEP). (09 de Septiembre de 2018). (Consultado: 20 de Marzo de 2019). Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/enfermedad-meningococica-espa%C3%B1a-situacion-actual>
- Meningitis (Medline Plus) (U.S. National Library of Medicine). (Actualizado: 10 de Septiembre de 2018). (Consultado: 02/02/2019). Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/meningitis.html>
- Ficha técnica o resumen de las características del producto. (Agencia Europea de Medicamentos) (24 de Mayo de 2017). (Consultado: 01 de Marzo de 2019). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171187001/FT_1171187001.html
- Ficha técnica o resumen de las características del producto. (Agencia Europea de Medicamentos) (16 de Febrero de 2017). (Consultado: 01 de

Marzo de 2019). Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12767003/FT_12767003.html

- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine-- United States, Junio de 2005- Septiembre 2006. MMWR. 2006; 55(41):1120-4.

- Velentgas P, Amato AA, Bohn RL, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after meningococcal conjugate vaccination. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21(12):1350-8.

-Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): MMWR. 2011; 60(2):1-60.

-NIMENRIX EU Summary of Product Characteristics. (Consultado: 20 de Marzo de 2019). Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002226/WC500127663.pdf.

Hernández

21. Anexos

Anexo I: Tipo Diseño

Brazo	Intervención
<p>Grupo 1: Experimental</p> <p>Sujetos entre 10 y 14 años de edad en el momento de la vacunación, que reciben en la primera visita de vacunación: 1 dosis de MenABCYW-135 junto con 1 dosis de Placebo.</p> <p>En la segunda visita de vacunación se administra 1 dosis de MenABCYW-135.</p>	<p>2 dosis intramuscular de MenABCYW-135</p> <p>1 dosis intramuscular de Placebo</p>
<p>Grupo 2: Control</p> <p>Sujetos entre 10 y 14 años de edad en el momento de la vacunación, los cuales reciben en la primera visita de vacunación: 1 dosis de Trumenba[®] junto con 1 dosis de Nimenrix[®].</p> <p>En la segunda visita de vacunación se inyectará 1 dosis de Trumenba[®].</p>	<p>2 dosis intramuscular de Trumenba[®]</p> <p>1 dosis intramuscular de Nimenrix[®]</p>

Anexo II: Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL PADRE/MADRE O

TUTOR

INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO

Nº de sujeto de estudio:

Las vacunas son productos biológicos complejos y heterogéneos que contienen sustancias antigénicas que inducen inmunidad específica, activa y protectora contra el agente infeccioso, toxinas u otros tipos de antígenos.

Las vacunas profilácticas se administran a la población sana, en la mayoría de los casos a niños o adolescentes para prevenir la adquisición de una determinada enfermedad y dado que no hay un objetivo terapéutico, se limita el concepto a la tolerabilidad y toxicidad.

Dos de las vacunas infantiles recomendadas son la Meningitis B y la Meningitis ACYW-135 todas ellas potencialmente graves en la infancia y adolescencia.

La vacunación está justificada porque a estas enfermedades están expuestos los niños y adolescentes, con los costes económicos y sociales que ello supone (actualmente no están incluidas en el calendario de vacunación infantil), y por sus complicaciones.

Cualquier persona puede contraer meningitis, pero es más común en las personas con sistemas inmunitarios débiles, por ello es muy importante su prevención.

Actualmente se dispone de dos vacunas frente al serogrupo B (Trumenba[®] y Bexsero[®]) y otras dos combinadas frente a los serogrupos A, C, W e Y (Nimerix[®] y Menveo[®]), no incluidas en los calendarios sistemáticos españoles (con la excepción en el caso de esta última vacuna de la ciudad autónoma de Melilla a los 12 años en sustitución de la del serogrupo C), por lo que la

vigilancia de estas enfermedades resulta crucial desde el punto de vista de la Salud Pública.

La participación en el estudio consistiría en comparar la inmunogenicidad de la vacuna pentavalente que protege frente a Meningitis A, B, C, Y, W-135 frente a la administración simultánea y separada de la vacuna Trumenba[®] y Nimenrix[®].

Riesgos

- Síntomas locales en los 3 primeros días.
- Síntomas generales durante el primer mes y medio.
- Efectos adversos durante el primer mes y medio.
- Efectos adversos de interés específico a lo largo del estudio.
- Efectos adversos graves a lo largo del tiempo que dura el estudio.

Diseño del estudio

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, paralelo, doble ciego y controlado con placebo con 2 brazos de estudio, para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna pentavalente (Meningococo A, B, C, Y, W-135), frente a la vacuna monovalente de Meningococo B (Trumenba[®]) + vacuna tetravalente de Meningococo ACYW-135 (Nimenrix[®]) administradas en adolescentes de 10-14 años.

Hay dos grupos en el estudio, los pacientes serán asignados aleatoriamente distribuidos de forma homogénea a los distintos brazos del estudio en la Visita de Selección.

Calendario y fecha prevista de finalización

Visita Selección Día 0	Llamada 1 seguimiento Día 7	Visita 2 Día 180	Llamada 2 seguimiento Día 187	Visita 3 Día 222
-Criterios	-Revisión	-Confirmar criterios	-Revisión	-Confirmar

Inclusión -Firma Consentimiento -Examen físico -Toma Constantes -Extracción sangre -Administración vacunas -Evaluación 30 min tras vacunas -Entrega Diario	historia clínica	inclusión -Examen físico -Toma de constantes -Vacunas -Evaluación 30 min tras vacunas -Entrega/recogida Diario	historia clínica	criterios inclusión -Recogida Diario -Extracción sangre -Fin estudio
--	------------------	--	------------------	--

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL PADRE/MADRE O TUTOR

Yo, (nombre y apellidos)

en calidad de (relación con el participante)

de (nombre y apellidos del participante).....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas del estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He tenido tiempo suficiente para considerar de manera adecuada la participación de mi representado.
- He hablado con: (nombre del investigador/ personal sanitario)
- Comprendo que la participación es voluntaria.
- Comprendo que puede retirarse del estudio.

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado a (nombre del participante)..... toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad para que (nombre del participante)..... participe en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Declaro que no existe oposición expresa por parte del otro progenitor (padre/madre)

El firmante es el único tutor legal

Estoy de acuerdo en que el pediatra/médico de mi hijo/a sea informado de la participación de mi hijo/a en el estudio

Sí

No

No aplica. El pediatra/médico habitual de mi hijo/a es el médico del estudio

Firma padre/madre/ tutor legal

Fecha:

Firma investigador

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado, quedándose una copia el investigador y otra el padre, madre o tutor legal.

REVOCACIÓN/DENEGACIÓN DEL CONSENTIMIENTO DEL PROCEDIMIENTO

.....(Nombre y apellidos del padre/madre/tutor legal) con D.N.I nº.....

DECLARO

He comprendido las explicaciones que me han facilitado en lenguaje claro y sencillo y el facultativo Dr/a. me ha informado de los riesgos derivados del ensayo, me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

Por ello manifiesto que estoy satisfecho con la información proporcionada y que comprendo el alcance y los riesgos de NO SOMETER/ABANDONAR el ensayo clínico indicado por lo que en tales condiciones NO CONSIENTO/REVOCO la participación (nombre del participante)

Padre/Madre/Tutor

Nombre.....

Firma.....

Fecha:.....

Médico:

Nombre.....

Firma.....

Fecha:.....



ASENTIMIENTO PARA PACIENTES MAYORES DE 12 AÑOS

INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO

Nº de sujeto de estudio:

Las vacunas son productos biológicos que tienen sustancias antigénicas capaces de crear inmunidad específica, activa y protectora contra el agente infeccioso, toxinas u otros tipos de antígenos.

Las vacunas se administran a la población sana, en la mayoría de los casos a niños o adolescentes para prevenir una determinada enfermedad.

Dos de las vacunas infantiles recomendadas son la Meningitis B y la Meningitis ACYW-135 todas ellas potencialmente graves en la infancia y adolescencia.

Cualquier persona puede contraer meningitis, pero es más común en las personas con sistemas inmunitarios débiles, por ello es muy importante su prevención.

Actualmente se dispone de dos vacunas frente al serogrupo B (Trumenba[®] y Bexsero[®]) y otras dos combinadas frente a los serogrupos A, C, W e Y (Nimerix[®] y Menveo[®]), no incluidas en los calendarios sistemáticos españoles (menos en esta última vacuna de la ciudad autónoma de Melilla a los 12 años en sustitución de la del serogrupo C), por lo que la vigilancia de estas enfermedades resulta importante desde el punto de vista de la Salud Pública.

La participación en el estudio consistiría en comparar la inmunogenicidad de la vacuna pentavalente que protege frente a Meningitis A, B, C, Y, W-135 frente a la administración simultánea y separada de la vacuna Trumenba[®] y Nimenrix[®].

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL PARTICIPANTE

Yo, (nombre y apellidos)

.....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.

- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
 - He recibido suficiente información sobre el estudio.
 - He tenido tiempo suficiente para considerar de manera adecuada la participación de mi representado.
 - He hablado con: (nombre del investigador/ personal sanitario)
 - Comprendo que la participación es voluntaria.
 - Comprendo que puede retirarse del estudio.
4. Cuando quiera.
 5. Sin tener que dar explicaciones.
 6. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presto mi conformidad para que participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma participante

Fecha:

Firma investigador

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado, quedándose una copia el investigador y otra el padre, madre o tutor legal.

Anexo III: Cronograma

	Visita Selección Día 0	Llamada 1 seguimiento Día 7	Visita 2 Día 180	Llamada 2 seguimiento Día 187	Visita 3 Día 222
Criterios de inclusión/exclusión.	X				
Firma de Consentimiento Informado.	X				
Historia clínica con tratamientos previos, medicaciones actuales, signos y síntomas basales.	X	X	X	X	X
Exploración física.	X		X		X
Constantes vitales: tensión arterial, temperatura axilar, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria.	X		X		X
Test de embarazo (si	X		X		

precisa).					
Extracción de sangre (20 mL) previa a vacunación para bioquímica, hemograma y análisis serológico.	X				X
Cuestionario de calidad de vida.	X				
Asignación y Administración vacunas.	X		X		
Entregar e informar de la tarjeta diario a rellenar durante los 7 días siguientes a la vacunación.	X		X		
Recogida tarjeta diario.			X		X
Evaluación a los 30 minutos tras la vacunación.	X		X		
Llamada de seguimiento.		X		X	
Comunicar el final del estudio.					X