

**DATOS GENERALES DEL ESTUDIO**

Código del RPCEC	RPCEC00000374
Título abreviado del estudio	SOBERANA PEDIATRIA
Título completo del estudio	Estudio Fase I- II, secuencial durante la fase I, abierto, adaptativo y multicéntrico para evaluar la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenicidad, de un esquema heterólogo de dos dosis del candidato vacunal profiláctico anti SARS – CoV – 2, FINLAY-FR- 2 y una dosis de FINLAY-FR-1A, en niños y adolescentes cubanos. (COVID-19)
Descripción de las intervenciones	Grupo Experimental: FINLAY-FR-2 + FINLAY-FR-1A FINLAY-FR-2: 25 µg de RBD-TT, por vía intramuscular, 0.5 mL, en esquema 0 – 28 días FINLAY-FR-1A: 50 µg de d-RBD + Gel de Hidróxido de Aluminio, por vía intramuscular, 0.5 mL como dosis de refuerzo a los 56 días

**FLUJO DE PARTICIPANTES**

<b>Evaluados</b>	436
<b>No incluidos</b>	86
<b>Causas de No Inclusión</b>	
Antecedentes de enfermedades crónicas	9
Valoración nutricional peso-talla por debajo del 3er percentil (para los niños entre 3 y 10 años de edad) o el IMC para la edad por debajo del 10 y por encima del 90 percentil (en los niños y adolescentes entre 11 y 18 años de edad), según los puntos de corte para la población pediátrica cubana	44
Sujetos con antecedentes de COVID-19 que cumpla cualquiera de los siguientes criterios: a) Historia previa o actual de infección por SARS-CoV 2. b) PCR positivo a SARS-CoV 2. c) Estar declarado en la categoría de 7contacto o sospechoso en el momento de la inclusión	7
Resultados de laboratorio fuera del rango de valores de referencia que sean clínicamente significativos (Para los sujetos que serán incluidos en la fase I).	3
No otorgar consentimiento informado para participación en el estudio (falta uno de los padres)	4
Antecedentes de alergia con tratamiento	4
Sujetos con antecedentes de Enfermedad Convulsiva.	1
Examen físico general, regional y por aparatos con alteraciones.	2
Sujetos con antecedentes de haber recibido alguna vacuna del esquema de inmunización cubano, en un período menor de 30 días previo a la administración del producto en investigación.	3
Sujetos con enfermedad febril o infecciosa aguda en el momento de la aplicación de la vacuna o en los 7 días previos a la administración de la misma.	2
Antecedentes de reacciones alérgicas severas.	7
<b>Incluidos</b>	350
<b>Interrumpieron</b>	44

<b>Causas de Interrupción</b>	
PCR+ a SARS-CoV-2	42
Abandono voluntario	2
<b>Terminaron el estudio</b>	306
<b>Utilizados en el análisis después de dos dosis</b>	318
<b>Utilizados en el análisis después de tres dosis</b>	306

## DATOS BASALES

Los resultados se muestran según los grupos etarios analizados: 3 -11 años y 12 -18 años

	<b>Grupos de edades</b>		
	<b>3 -11 años</b>	<b>12 -18 años</b>	<b>Total</b>
<b>N</b>	175	175	350
<b>Sexo</b>			
Femenino	80 (45.7%)	83 (47.4%)	163 (46.6%)
Masculino	95 (54.3%)	92 (52.6%)	187 (53.4%)
<b>Color de la piel</b>			
Blanca	122 (69.7%)	116 (66.3%)	238 (68.0%)
Negra	9 (5.1%)	11 (6.3%)	20 (5.7%)
Mestiza	44 (25.1%)	48 (27.4%)	92 (26.3%)
<b>Edad (años)</b>			
Media (DE)	7.4 (2.5)	15.1 (2.1)	11.3 ± 4.5
Mediana (RIQ)	8.0 (5.0)	15.0 (4.0)	11.5 ± 7.0
Rango	3; 11	12;18	3-18
<b>Peso (kg)</b>			
Media (DE)	29.4 (10.1)	54.7 (9.0)	42.0 ± 15.9
Mediana (RIQ)	27.5 (14.0)	55.0 (13.0)	43.0 ± 27.7
Rango	13.0; 58.0	32.0; 80.0	13.0; 80.0
<b>Talla (cm)</b>			
Media (DE)	129.1 (17.2)	164.3 (9.6)	146.7 ± 22.5
Mediana (RIQ)	131.0 (26.0)	164.0 (13.0)	151.0 ± 34.0
Rango	92; 172	142; 190	92-190
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Media (DE)	17.0 (2.0)	20.2 (2.3)	18.6 ± 2.7
Mediana (RIQ)	16.7 (2.7)	19.9 (3.8)	18.3 ± 4.1
Rango	13.2; 22.8	14.6; 25.5	13.2-25.5

Datos dados en n (%) a no ser que se especifique de otro modo.

DE= Desviación estándar, RIQ= Rango Intercuartílico, IMC=Índice de masa corporal,

Rango=(Mínimo; Máximo)

## RESULTADOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

Se muestran los resultados de los 350 sujetos considerados en la Fase I-II con edades comprendidas entre 12-18 y 3-11 años.

### a) Variables primarias

Fase I: Eventos Adversos Graves-EAG (Se medirán como: -Ocurrencia del EAG (Si, No), - Duración (Tiempo que va desde el inicio hasta el fin del evento), -Descripción del evento, Resultado (Recuperado, Recuperado con secuelas, Persiste, Muerte, Desconocido), -Causalidad (Asociación causal consistente con la vacunación, Indeterminado, Asociación causal inconsistente con la vacunación, no clasificable)). Tiempo de medición: diario durante 28 días posterior a cada dosis

	Grupo etario		
	3-11 años	12-18 años	Total
<b>N</b>	175	175	350
Sujetos con algún EAG	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1* (0.3%)
Sujetos con algún EAG relacionado	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
EA grave relacionado	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
EA severo relacionado	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
EA= Evento Adverso			
* EA grave: Dengue requirió hospitalización.			

Esta variable en la fase II era una variable secundaria

Fase II: Concentración de anticuerpos IgG específicos anti- RBD (porcentaje de sujetos con seroconversión 4 veces respecto al pre-vacunación). Tiempo de medición: Días 0, 42 y 70

		Grupo etario				Total		PNC
		3-11 años		12-18 años		Post-2 <sup>da</sup> dosis	Post-3 <sup>ra</sup> dosis	
		Post-2 <sup>da</sup> dosis	Post-3 <sup>ra</sup> dosis	Post-2 <sup>da</sup> dosis	Post-3 <sup>ra</sup> dosis			
<b>N</b>		159	156	159	150	318	306	82
<b>Seroconversión IgG Anti-RBD</b>	N (%)	157/158 (99.4)	155/155 (100.0)	148/159 (93.1)	150/150 (100%)*	305/317 (96.2)	305/305 (100.0)*	N.D
	IC 95%	96.5; 99.9	99.6; 100.0	88.0; 96.5	99.6; 100.0	93.5; 98.0	99.8; 100.0	

T0 IgG anti-RBD 1.95 (25-75 percentil 1.95; 1.95) para ambos subgrupos y total.

ND: No determinado

Indice de Seroconversión: incremento de las concentraciones de IgG respecto a T0

IC 95%= Intervalo de confianza al 95%; 25-75= percentiles 25-75.

\* p<0.005 versus Post – 2<sup>da</sup> dosis prueba de McNemar (% de seroconversión IgG anti-RBD), prueba de Wilcoxon (IgG anti-RBD, % Inh RBD:hACE2) o prueba t de Student (mVNT<sub>50</sub>, cVNT<sub>50</sub>, log-transformadas). PNC=Panel de niños convalecientes

Esta variable en la fase I era una variable secundaria

**b) Variables secundarias**

1) Eventos Adversos (EA) solicitados locales y sistémicos (Se medirán como: -Ocurrencia del EA (Si, No), Duración (Tiempo que va desde el inicio hasta el fin del EA), -Intensidad del EA (leve, moderado, severo), -Gravedad (Grave, no grave), -Resultado (Recuperado, Recuperado con secuelas, Persiste, Muerte, Desconocido), -Causalidad (Asociación causal consistente con la vacunación, Indeterminado, Asociación causal inconsistente con la vacunación, no clasificable)). Tiempo de medición: diario durante 3 días posterior a cada dosis.

	Grupo etario		Total
	3-11 años	12-18 años	
<b>N</b>	175	175	350
Sujetos con algún EA solicitado	81 (46.3%)	105 (60.0%)	186 (53.10%)
Sujetos con algún EA local solicitado			
Algún EA	74 (42.3%)	98 (56.0%)	172 (49.1%)
Dolor local	69 (39.4%)	98 (56.0%)	167 (47.7%)
Aumento de volumen	9 (5.1%)	2 (1.1%)	11 (3.1%)
Calor local	4 (2.3%)	0 (0.0%)	4 (1.1%)
Eritema	5 (2.9%)	1 (0.6%)	6 (1.7%)
Induración	5 (2.9%)	1 (0.6%)	6 (1.7%)
Sujetos con algún EA sistémico solicitado			
Algún EA	5 (2.9)	4 (2.3)	9 (2.6)
Malestar general	1 (0.6%)	3 (1.7%)	4 (1.1%)
Fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
Febrícula ( $< 38^{\circ}\text{C}$ )	4 (2.3)	1 (0.6)	5 (1.4)
EA= Evento Adverso			

**Frecuencia de sujetos con eventos adversos por dosis**

	Grupo etario		Total
	3-11 años	12-18 años	
<b>N</b>	175	175	350
<b>Eventos adversos durante los 28 días posteriores a la vacunación</b>			
Sujetos con algún EA	81 (46.3)	105 (60.0)	186 (53.1)
Dosis 1	54/175 (30.9)	98/175 (56.0)	152/350 (43.4)
Dosis 2	29/162 (17.9)	29/159 (18.2)	58/321 (18.1)
Dosis 3	30/156 (19.2)	31/150 (20.7)	61/306 (19.9)
<b>Sujetos con EA solicitados en los 7 días posteriores a la vacunación</b>			

	Grupo etario		Total
	3-11 años	12-18 años	
Algún EA	76 (43.4)	98 (56.0)	174 (49.7)
Dosis 1	50/175 (28.6)	90/175 (51.4)	140/350 (40)
Dosis 2	27/162 (16.7)	27/159 (17.0)	54/321 (16.8)
Dosis 3	29/156 (18.6)	28/150 (18.7)	57/306 (18.6)
<b>Sujetos con algún EA local solicitado</b>			
Algún EA	74 (42.3)	98 (56.0)	172 (49.1)
Dosis 1	50/175 (28.6)	90/175 (51.4)	140/350 (40)
Dosis 2	27/162 (16.7)	27/159 (17.0)	54/321 (16.8)
Dosis 3	26/156 (16.7)	27/150 (18.0)	53/306 (17.3)
Dolor local	69 (39.4)	98 (56.0)	167 (47.7)
Dosis 1	49/175 (28)	90/175 (51.4)	139/350 (39.7)
Dosis 2	23/162 (14.2)	27/159 (17.0)	50/321 (15.6)
Dosis 3	19/156 (12.2)	26/150 (17.3)	45/306 (14.7)
Aumento de volumen	9 (5.1)	2 (1.1)	11 (3.1)
Dosis 1	2/175 (1.1)	0/175 (0.0)	2/350 (0.6)
Dosis 2	3/162 (1.9)	0/159 (0.0)	3/321 (0.9)
Dosis 3	6/156 (3.8)	2/150 (1.3)	8/306 (2.6)
Calor local	4 (2.3)	0 (0.0)	4 (1.1)
Dosis 1	0/175 (0.0)	0/175 (0.0)	0/350 (0.0)
Dosis 2	2/162 (1.2)	0/159 (0.0)	2/321 (0.6)
Dosis 3	2/156 (1.3)	0/150 (0.0)	2/306 (0.7)
Eritema	5 (2.3)	1 (0.6)	6 (1.7)
Dosis 1	0/175 (0.0)	0/175 (0.0)	0/350 (0.0)
Dosis 2	2/162 (1.2)	0/159 (0.0)	2/321 (0.6)
Dosis 3	4/156 (2.6)	1/150 (0.7)	5/306 (1.6)
Induración	5 (2.3)	1 (0.6)	6 (1.7)
Dosis 1	2/175 (1.1)	0/175 (0.0)	2/350 (0.6)
Dosis 2	1/162 (0.6)	0/159 (0.0)	1/321 (0.3)
Dosis 3	3/156 (1.9)	1/150 (0.7)	4/306 (1.3)
<b>Sujetos con algún EA sistémico solicitado</b>			
Algún EA	5 (2.9)	4 (2.3)	9 (2.6)
Dosis 1	1/175 (0.6)	3/175 (1.7)	4/350 (1.1)
Dosis 2	0/162 (0.0)	0/159 (0.0)	0/321 (0.0)
Dosis 3	4/156 (2.6)	1/150 (0.7)	5/306 (1.6)
Febrícula (<38 °C)	4 (2.3)	1 (0.6)	5 (1.4)
Dosis 1	0/175 (0.0)	1/175 (0.6)	1/350 (0.3)
Dosis 2	0/162 (0.0)	0/159 (0.0)	0/321 (0.0)
Dosis 3	4/156 (2.6)	0/150 (0.0)	4/306 (1.3)
Fiebre (≥38 °C)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
Dosis 1	1/175 (0.6)	0/175 (0.0)	1/350 (0.3)
Dosis 2	0/162 (0.0)	0/159 (0.6)	0/321 (0.3)
Dosis 3	1/156 (0.1)	1/150 (0.7)	2/306 (0.7)
Malestar general	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.1)
Dosis 1	0/175 (0.0)	3/175 (1.7)	3/350 (0.9)
Dosis 2	0/162 (0.0)	0/159 (0.0)	0/321 (0.0)

	Grupo etario		Total
	3-11 años	12-18 años	
Dosis 3	1/156 (0.6)	0/150 (0.0)	1/306 (0.3)

2) Eventos Adversos (EA) no solicitados (Se medirán como: Descripción del EA (nombre del evento), - Duración (Tiempo que va desde el inicio hasta el fin del EA), -Intensidad del EA (leve, moderado, severo), -Gravedad (Grave, no grave), -Resultado (Recuperado, Recuperado con secuelas, Persiste, Muerte, Desconocido), -Causalidad (Asociación causal consistente con la vacunación, Indeterminado, Asociación causal inconsistente con la vacunación, no clasificable)). Tiempo de medición: diario durante 28 días posterior a cada dosis.

	Grupo etario		Total
	3-11 años	12-18 años	
<b>N (%)</b>	175	175	350
Número de sujetos con EA no solicitados	14 (8.0)	21 (12.0)	35 (10.0)
Consistentes con la vacunación	5 (2.9)*	10 (5.7)**	15(4.3)
Cefalea	2 (1.1)	9 (5.1)	11 (3.1)
No consistentes	9 (5.1)***	13 (7.4)****	22 (6.3)
Cefalea	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
<p>* Reportado por 1 sujeto (0.6%, c/u): calambre en el brazo, somnolencia, sensación de peso en el brazo.  ** Reportado por 1 sujeto (0.6%, c/u): calambre en el brazo  *** Reportado por 1 sujeto (0.6%, c/u): diarrea; enfermedad gastrointestinal; epistaxis; forúnculo en el oído; herida en un pie; proceso viral; secreción nasal; tos  **** Reportado por 1 sujeto (0.6%, c/u): celulitis en muslo, amigdalitis; miliaria; dengue; diarrea; fiebre; febrícula, hipertensión; infección respiratoria aguda; molestia abdominal; secreción nasal; tos. Reportado por 2 sujeto s (1.1% c/u): vómito; náuseas, diarrea</p>			

3) Título de anticuerpos neutralizantes: Tiempo de medición Día 42 y 70.

4) % de inhibición ACE2-RBD: Tiempo de medición: Día 0, 42 y 70

		Grupo etario				Total		PNC
		3-11 años		12-18 años		Post-2 <sup>da</sup> dosis	Post-3 <sup>ra</sup> dosis	
		Post-2 <sup>da</sup> dosis	Post-3 <sup>ra</sup> dosis	Post-2 <sup>da</sup> dosis	Post-3 <sup>ra</sup> dosis			
	N	159	156	159	150	318	306	82
<b>IgG Anti-RBD UA/mL</b>	Mediana	93.3	329.8*	49.9	325.6*	57.0	325.7*	11.5
	25-75	39.0; 214.4	162.9; 685.6	22.3; 90.7	108.0; 555.8	29.8; 153.4	141.5; 613.8	5.3; 24.2
<b>Indice de Seroconversión</b>	Mediana	42.6	155.4*	24.8	154.3*	27.8	154.5*	N.D
	25-75	19.5; 97.0	75.4; 260.2	11.0; 44.7	50.2; 266.3	14.3; 69.0	67.2; 260.9	
<b>% Inh RBD:hACE2</b>	Mediana	78.3	92.5*	60.1	92.2*	67.4	92.4*	20.8
	25-75	49.4; 88.9	88.8; 93.4	36.7; 79.7	87.7; 93.6	42.1; 86.9	88.3; 93.5	10.9; 40.8
<b>mVNT<sub>50</sub></b>	MGT	274.1	1418.3*	143.7	1116.2*	198.5	1261.2*	35.2
	IC 95%	216.8; 346.5	1180.0; 1704.7	115.0; 179.5	924.0; 1348.3	168.4; 233.9	1105.5; 1438.8	25.3; 48.9
<b>cVNT<sub>50</sub> vs D614G</b>	N	63	66	60	65	123	131	70
	MGT	28.4	181.6*	24.4	137.9*	26.4	158.4*	9.2
	IC 95%	18.5; 43.6	120.6; 273.3	17.6; 40.0	101.8; 186.9	20.2; 34.5	123.0; 204.0	6.8; 12.5

T0 IgG anti-RBD 1.95 (25-75 percentil 1.95; 1.95) para ambos subgrupos y total.

ND: No determinado

Indice de Seroconversión: incremento de las concentraciones de IgG respecto a T0

UA/mL=unidades arbitrarias/mL.

% Inh RBD:hACE2: % de inhibición de la interacción RBD:hACE2 a la dilución 1/100.

mVNT<sub>50</sub>: título de neutralización molecular; dilución que inhibe el 50% de la interacción RBD:hACE2.

cVNT<sub>50</sub>: título de neutralización viral.

MGT=Media Geométrica de los títulos. IC 95%= Intervalo de confianza al 95%; 25-75= percentiles 25-75.

\* p<0.005 versus Post – 2<sup>da</sup> dosis prueba de McNemar (% de seroconversión IgG anti-RBD), prueba de Wilcoxon (IgG anti-RBD, % Inh RBD:hACE2) o prueba t de Student (mVNT<sub>50</sub>, cVNT<sub>50</sub>, log-transformadas). PNC=Panel de niños convalecientes

**EVENTOS ADVERSOS**

	Grupo etario		Total
	3-11 años	12-18 años	
<b>N</b>	175	175	350
Sujetos con algún EA	81 (46.3%)	105 (60.0%)	186 (53.1%)
Sujetos con algún EA relacionado	76 (43.4%)	101 (57.7%)	177 (50.6%)
Sujetos con algún EA severo	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Sujetos con algún EA severo relacionado	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Total de EA</b>	141	182	323
Leve	135 (95.7%)	167 (91.8%)	302 (93.5%)
Moderado	6 (4.3%)	15 (8.2%)	21 (6.5%)
Severo	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Locales</b>	118 (83.7%)	147 (80.8%)	265 (82.0%)
<b>Sistémicos</b>	23 (16.3%)	35 (19.2%)	58 (18.0%)
<b>EA consistentes con la vacunación</b>	126 (89.4%)	160 (87.9)	286 (88.5%)

EA= Evento Adverso

**Caracterización global de los eventos adversos**

	Grupo etario		Total
	3-11 años	12-18 años	
<b>Total de eventos adversos</b>	141	182	323
<b>Intensidad</b>			
Leve	135 (95.7)	167 (91.8)	302 (93.5)
Moderado	6 (4.3)	15 (8.2)	21 (6.5)
Severo	0	0	0
<b>Severidad</b>			
No Grave	141 (100.0)	181 (99.5)	322 (99.7)
Grave	0	1 (0.5) *	1 (0.3) *
<b>Causalidad</b>			
Consistente (A1)	126 (89.4)	160 (87.9)	286 (88.5)
Consistente (A2)	0	0	0
Consistente (A3)	0	0	0
Indeterminado(B1)	0	2 (1.1)	2 (0.6)
Indeterminado (B2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Inconsistente	15 (10.6)	19 (10.4)	34 (10.5)
<b>Resultado</b>			
Recuperado	141 (100.0)	181 (99.5)	322 (99.7)
Recuperado con secuela	0	1 (0.5)*	1 (0.3)*
<b>Tipo</b>			
Local	118 (83.7)	147 (80.8)	265 (82.0)
Sistémico	23 (16.3)	35 (19.2)	58 (18.0)
<b>Solicitado</b>			
Solicitado	125 (88.7)	152 (83.5)	277 (85.8)
No solicitado	16 (11.3)	30 (16.5)	46 (14.2)



	Grupo etario		Total
	3-11 años	12-18 años	
<b>Total de eventos adversos</b>	141	182	323
<b>Comienza a</b>			
≤ 60 min	25 (13.7)	25 (17.7)	50 (15.5)
60 min-24 horas	127 (69.8)	85 (60.3)	212 (65.6)
24-48 horas	15 (8.2)	14 (9.9)	29 (9.0)
48-72 horas	1 (0.5)	3 (2.1)	4 (1.2)
> 72 horas	14 (7.7)	14 (9.9)	28 (8.7)
<b>Duración (horas)</b>			
≤ 24 horas	99 (54.4)	74 (52.5)	173 (53.6)
24-48 horas	37 (20.3)	35 (24.8)	72 (22.3)
48-72 horas	33 (18.1)	16 (11.3)	49 (15.2)
> 72 horas	13 (7.1)	16 (11.3)	29 (9.0)
* Dengue			