



**Nombre genérico: FINLAY-FR-2**

**Nombre comercial: SOBERANA02**

**Código del protocolo: IFV/COR/06**

**TITULO: Estudio Fase I, abierto, secuencial y adaptativo, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad, del Candidato Vacunal profiláctico FINLAY-FR-2 anti SARS-CoV-2**

**Soberana 02**

Indicación estudiada: *Adultos aparentemente sanos*

Fase de desarrollo del estudio: *FASE I*

Primer sujeto reclutado: *02 de noviembre de 2020*

Último sujeto completado (28 días después de la última dosis): *24 de febrero de 2021*

Fecha de emisión del informe: *01 junio de 2021*

Centro Promotor: *Instituto Finlay de Vacunas*  
*Número telefónico (537) 2717822 / 2717809 / 2717925*  
*Número de Fax (537) 2736471*

Este ensayo fue conducido en concordancia con los principios éticos de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), de acuerdo a la Guía Tripartita Armonizada de ICH.

Dra. María Eugenia Toledo Romaní \_\_\_\_\_ / / /  
Investigador Principal del Ensayo Clínico *Firma* *Fecha*

Dra. Meiby de la Caridad Rodríguez González \_\_\_\_\_ / / /  
Investigador Responsable del Promotor *Firma* *Fecha*

**2. SINOPSIS**

<p><b>Nombre del Promotor/Compañía</b> Instituto Finlay de Vacunas (IFV)</p>	<p>Tabla del estudio individual refiriéndose a la parte del expediente Volumen:</p>	<p><i>(Para uso de la Autoridad Nacional solamente)</i></p>
<p><b>Nombre del Producto Terminado:</b> Candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-2</p>	<p>Página:</p>	
<p><b>Nombre del Ingrediente Activo:</b> Dominio de unión al receptor ACE2 (RBD) de la proteína conjugado covalentemente al toxoide tetánico (RBD-TT)</p>		
<p><b>Título del estudio:</b> Estudio Fase I, abierto, secuencial y adaptativo, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad, del Candidato Vacunal profiláctico FINLAY-FR-2 anti SARS-CoV-2. Soberana-02</p>		
<p><b>Investigador Principal:</b> Dra. María Eugenia Toledo Romaní. Médico Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Dra. en Ciencias Médicas. Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”.</p>		
<p><b>Investigadores y Centros de Estudios:</b> Dra. Leslyhana Verdecia Sánchez, Investigador Responsable. Clínica 1 de La Lisa</p>		
<p><b>Publicaciones (referencia):</b> No se han publicado resultados de este ensayo</p>		
<p><b>Periodo estudiado:</b> Fecha del primer sujeto reclutado: 02/11/2020 Fecha del último sujeto reclutado: 12/11/2020 Fecha del último sujeto completado: 24/02/2021 (28 días después de la última dosis)</p>	<p><b>Fase de desarrollo:</b> Fase I</p>	
<p><b>Objetivo general:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad de dos formulaciones de diferentes fortalezas del candidato vacunal FINLAY-FR-2 contra el SARS-CoV-2, en esquema de dos dosis (0-28) y una tercera dosis de refuerzo con la fortaleza previamente asignada o con el candidato FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+ AI, IM, 0.5 mL) posterior a los 56 días.</li> </ul> <p><b>Objetivos específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar el perfil de seguridad de dos formulaciones de diferentes fortalezas del candidato vacunal en esquema de dos dosis (0-28) y una tercera dosis de refuerzo posterior a los 56 días.</li> <li>• Evaluar la reactogenicidad de dos formulaciones de diferentes fortalezas del candidato vacunal en esquema de dos dosis (0-28) y una tercera dosis de refuerzo posterior a los 56 días.</li> </ul>		

- Explorar la inmunogenicidad de dos formulaciones de diferentes fortalezas del candidato vacunal en esquema de dos dosis (0-28) y una tercera dosis de refuerzo posterior a los 56 días.

**Hipótesis:** Se espera que la administración de la vacuna sea segura, admitiendo no más de un 5% de individuos con eventos adversos graves con relación de causalidad consistente con la vacunación.

**Metodología:** Se diseñó un estudio clínico fase I, monocéntrico, abierto, secuencial, adaptativo y dos grupos experimentales de fortalezas diferentes: 15 µg y 25 µg de dominio de unión al receptor (RBD) conjugado a toxoide tetánico (TT). La asignación de sujetos a cada grupo se realizó de forma secuencial de menor a mayor fortaleza determinada por las evidencias de seguridad posteriores a la primera dosis de la formulación de menor fortaleza. Los eventos adversos se evaluaron durante tres horas posteriores a cada dosis en el sitio clínico seguido por vigilancia activa y pasiva de forma ambulatoria hasta completar los 28 días de cada dosis. Se evaluó de manera iterativa en cada grupo de tratamiento, el criterio de parada por toxicidad inadmisibles (más de un 5% de individuos con evento adverso grave con relación de causalidad consistente con la vacunación). La evaluación de inmunogenicidad se realizó a los 14 (T14) y 28 (T28) días posteriores a la primera dosis, así como a los 14 (T42 y T70) y 28 (T56 y T84) días posteriores a la segunda y tercera dosis, respectivamente. La identificación la fortaleza del candidato vacunal en estudio para avanzar en el desarrollo clínico, quedó determinada por la que mostró respuesta inmunológica temprana superior al límite inferior establecido por las agencias reguladoras internacionales (30%), con mayor índice beneficio-riesgo a T14. El análisis final beneficio-riesgo del ensayo clínico se realizó a los 84 días.

**Número de sujetos (planificados y analizados):**

Planificados, incluidos y analizados por intención de tratar (ITT): 40 (20 en cada grupo).

Analizados por protocolo (PP) para las variables de Inmunogenicidad:

- 39 a los 56 días (20 en el grupo de 15 µg y 19 en el grupo de 25 µg). Se excluyó un sujeto que no se administró la segunda dosis.
- 32 posterior a la tercera dosis (16 en cada grupo). Se excluyeron ocho sujetos que interrumpieron el estudio.

**Diagnóstico y criterios principales para la inclusión:**

Se seleccionaron sujetos masculinos o femeninos, aparentemente sanos, de 19 a 59 años de edad y nacionalidad cubana que cumplieron los criterios de inclusión siguientes: Otorgaron su consentimiento informado por escrito, mujeres que en edad fértil usaron métodos anticonceptivos seguros durante el estudio, examen físico general, regional y por aparatos: normal o sin alteraciones clínicamente significativas y resultados de laboratorio dentro del rango de valores de referencia o fuera de los mismos pero clínicamente no significativas.

**Criterios de exclusión:** Se planificó excluir sujetos con enfermedad febril o infecciosa aguda o tratamiento antimicrobiano en los 7 días previos a la administración de la vacuna o en el momento de su aplicación; insuficiencia ponderal (IMC < 18.5) y obesidad (IMC ≥ 30,0); enfermedades crónicas no transmisibles no controladas o del sistema inmune (congénita o adquirida); antecedentes de enfermedad neoplásica no resuelta; antecedentes personales de: insuficiencia hepática, renal, abuso de sustancias tóxicas durante los últimos 30 días o enfermedad adictiva a sustancias tóxicas (excepto la abstinencia y tabaquismo), enfermedad alérgica severa (shock anafiláctico, edema angioneurótico, edema de la glotis, urticaria severa), hipersensibilidad al tiomersal o a algunos de los componentes de la formulación; facultades mentales disminuidas para

<p>la toma de decisiones; antecedentes de SARS y COVID-19; participación en otro ensayo clínico o aplicación de vacunas que contengan anatoxina tetánica en los últimos 3 meses u otras vacunas en los últimos 30 días; tratamiento con inmunomoduladores en los últimos 30 días o que por su enfermedad de base lo requieran durante el desarrollo del estudio, transfusión de sangre o hemoderivados en los últimos 3 meses; dificultades para asistir a las consultas de seguimiento previstas; esplenectomía o disfunción esplénica; embarazo, puerperio o lactancia; tatuajes en región deltoidea en ambos brazos; resultados positivos a las determinaciones de VIH, antígeno de superficie de hepatitis B, anticuerpos contra hepatitis C y serología VDRL.</p>
<p><b>Producto de prueba, dosis y modo de administración, número de lote:</b>          Producto: Candidatos vacunales FINLAY-FR-2 (15 µg y 25 µg de RBD conjugado a TT) y FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+ Al, IM, 0.5 mL)          Dosis: 15 µg o 25 µg de FINLAY-FR-2 en esquema de dos dosis (0-28 días) y una tercera dosis de refuerzo con la fortaleza previamente asignada o con el candidato FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+ Al) entre 45-60 días posteriores a la segunda dosis.          Modo de administración: Vía intramuscular en la región deltoides.          Número de lotes administrados: FINLAY-FR-2: EC-CVRBDC-2001 (fortaleza de 15 µg), FINLAY-FR-2: EC-CVRBDC-2002 (fortaleza de 25 µg), FINLAY-FR-1A: EC-CVRBDD-2008.</p>
<p><b>Duración del tratamiento:</b> 70 días; con un seguimiento de los sujetos incluidos en el estudio hasta 84 días, distribuidos en 28 días posteriores a cada dosis.</p>
<p><b>Criterios para la evaluación de eficacia:</b>  <b>Variable principal:</b> Reactogenicidad; valorada desde el día de comienzo de la vacunación (día 0) hasta 28 días después de la última dosis recibida. Se evaluó la ocurrencia, tipo, duración, intensidad, gravedad, resultado y relación de causalidad de los eventos adversos solicitados, no solicitados locales y sistémicos. Se realizaron exámenes hemoquímicos para la decisión de la inclusión, a T56 y T84 para la evaluación de la seguridad después de dos y tres dosis. La evaluación de signos vitales para identificar los eventos adversos se realizó en todas las consultas pre-inclusión, pre-vacunación y de seguimiento después de cada dosis. Se utilizaron las definiciones de caso de la Brighton Collaboration, y el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 5.0.  <b>Variables secundarias:</b> Inmunogenicidad según: a) título de anticuerpos IgG específicos anti-RBD (evaluado a T14, T28, T42, T56, T70 y T84), b) título de anticuerpos neutralizantes (evaluado a T56, T70 y T84), c) porcentaje de inhibición de ACE2 (evaluado en el pesquisaje, T28, T42, T56, T70 y T84), d) concentración de anticuerpos IgG específicos anti-RBD (evaluado a T14, T28, T42, T56, T70 y T84).</p>
<p><b>Métodos estadísticos:</b> Se consideró el análisis por ITT que incluyó a todos los individuos incluidos y que recibieron al menos una dosis de tratamiento. El análisis PP incluyó a los individuos que recibieron dos dosis, con valoración de las variables de inmunogenicidad y sin desviación mayor al protocolo.          Evaluación de la hipótesis de trabajo: Se estimó para cada grupo de tratamiento la toxicidad grave consistente con la vacunación inferior al 5%. Como medida de balance beneficio-riesgo se estimó en cada grupo de los Factores de Bayes y se consideró como beneficio la proporción de individuos con seroconversión ≥ 4 veces la determinación inicial para el título de anticuerpos. Para el riesgo se consideró los eventos adversos graves (riesgo 1) y los severos (riesgo 2) relacionados con el tratamiento.</p>
<p><b>RESUMEN-CONCLUSIONES</b></p>

**RESULTADOS DE SEGURIDAD:** Dieciséis sujetos (40%) presentaron algún evento adverso (6 y 10 para la fortaleza 15 µg y 25 µg, respectivamente) para un total 23 eventos (10 y 13 para la fortaleza 15 µg y 25 µg) de 12 tipos diferentes. El dolor en tres sujetos (fortaleza 25 µg) fue el único evento adverso solicitado de carácter local que se presentó; entre los no solicitados sistémicos el de mayor frecuencia en ambos grupos de tratamiento fue la hipertensión arterial con 15% y 25%. La mayoría de los eventos adversos ocurrieron en las primeras 24 horas, fueron de intensidad leve, no solicitados y un 52% consistentes con la vacunación, aunque solo un 13% estuvo relacionado con el producto en investigación (tres eventos de dolor) y consistentes, pero por condiciones inherentes al vacunado, se notificaron seis eventos de hipertensión arterial, un evento de cefalea, un evento de dolor y un evento de taquicardia (39.1%). En dos sujetos se presentaron eventos adversos severos no relacionados (intoxicación alimentaria y dengue) pero ninguno fue grave consistente con la vacunación.

**RESULTADOS DE EFICACIA:**

Después de tres dosis, la proporción de sujetos con seroconversión según título de anticuerpos IgG fue de un 85.7% y 87.5% y según concentración de anticuerpos IgG anti-RBD fue de 92.9% y 93.8% (fortaleza de 15 y 25 µg, respectivamente); se detectaron anticuerpos neutralizantes en todos los participantes que recibieron una dosis de vacuna de 25 µg. La media geométrica de los títulos de anticuerpos IgG anti-RBD fueron 243.8 y 432.0 para el grupo de 15 µg y 25 µg después de la dosis de refuerzo con el candidato FINLAY-FR-1A; y para los anticuerpos neutralizantes fueron 31.7 y 65.6 respectivamente, en rango similar (70.7) al nivel de un panel de muestras de convalecientes de COVID-19. En la fortaleza de 25 µg el índice de seroconversión superó las 10 unidades a partir de los 42 días. La dosis de refuerzo con FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+ Al) en este grupo, resultó en una mediana aproximadamente siete veces mayor a los 84 días respecto a la observada a los 56 días. A los 84 días, en ambos grupos, todas las variables inmunológicas se correlacionaron entre sí, con coeficientes superiores a 0.7. A los 84 días (28 días posteriores a la dosis de refuerzo), todas las variables estudiadas son capaces de predecir capacidad neutralizante por encima del límite inferior del panel de convalecientes cubanos. En 63.2% de los sujetos se demostró la activación de respuesta de células T CD4+ TNFα e IFNγ, así como respuesta efectora de células T CD8+ TNFα+ en un 73.7% y T CD8+ IFNγ+ en un 36,8%.

**CONCLUSIÓN:** El candidato vacunal cubano FINLAY-FR-2 resultó seguro, bien tolerado e inmunogénico con un impacto significativo de la tercera dosis con FINLAY-FR-1A sobre la respuesta inmune. La mayor magnitud correspondió a la fortaleza de 25 µg, superior al panel de convalecientes cubanos para todas las variables inmunológicas. Únicamente, para la MGT de neutralización, no se detectó diferencia posterior a la tercera dosis respecto al panel de convalecientes cubanos. Se demostró, además, la inducción de respuesta de células T específicas contra el SARS-COV-2.

**Fecha del informe: 01 de junio de 2021**

### **3. TABLA DE CONTENIDO PARA EL INFORME DE ESTUDIO CLÍNICO INDIVIDUAL**

2. SINOPSIS .....	1
3. TABLA DE CONTENIDO PARA EL INFORME DE ESTUDIO CLÍNICO INDIVIDUAL .....	5
4. LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS .....	13
5. ETICA.....	14
5.1 Comité de Ética Independiente (CEI) .....	14
5.2. Conducta Ética del estudio .....	14
5.3 Información al sujeto y el consentimiento .....	14
6. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ESTUDIO.....	15
a. Investigadores .....	15
b Otros personas e instituciones relacionadas con el estudio .....	15
c Responsable del Procesamiento estadísticos.....	18
7. INTRODUCCIÓN .....	18
8. OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....	21
9. PLAN DE INVESTIGACIÓN.....	22
9.1. Diseño y plan de estudio general: Descripción.....	22
9.2. Discusión del diseño del estudio.....	25
9.3. Selección de la población de estudio .....	27
9.3.1 Criterios de inclusión. ....	27
9.3.2. Criterios de exclusión. ....	27
9.3.3 Retirada de los sujetos de la terapia o de la evaluación.....	29
9.4. Tratamientos .....	29
9.4.1. Tratamientos administrados.....	29
9.4.2. Identidad del producto en investigación.....	30
9.4.3. Métodos de asignación de los sujetos a los grupos de tratamiento. ....	31
9.4.4. Selección de las dosis en el estudio .....	32
9.4.5. Selección y momento de la dosis para cada sujeto.....	33
9.4.6. Cegamiento.....	33
9.4.7. Terapia previa y concomitante .....	33
9.4.8. Cumplimiento del tratamiento.....	34

---

9.5. Variables de seguridad y eficacia .....	34
9.5.1. Mediciones de seguridad y eficacia y diagrama de flujo .....	34
9.5.2. Idoneidad de las mediciones.....	41
9.5.3. Variables de eficacia primaria .....	42
9.5.4. Mediciones de la concentración del medicamento .....	43
9.6. Datos de aseguramiento de la calidad .....	43
9.7. Métodos estadísticos planificados en el protocolo y determinación del tamaño muestral .....	45
9.7.1. Planes de análisis y estadístico .....	45
9.7.2. Determinación del tamaño de muestra .....	51
9.8. Cambio en la conducción del estudio o en los análisis planificados .....	52
10. SUJETOS DEL ESTUDIO.....	55
10.1 Disponibilidad de los sujetos .....	55
10.2 Desviaciones del protocolo .....	58
11. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	59
11.1 Grupos de datos analizados.....	59
11.2 Demografía y otras características de línea base. ....	60
11.3. Mediciones de cumplimiento del tratamiento .....	62
11.4. Resultados de la eficacia y tabulaciones de los datos de los sujetos individuales .....	63
11.4.1. Análisis de la eficacia.....	63
11.4.2. Temas analíticos/estadísticos .....	89
11.4.2.1 Ajustes para las covarianzas .....	90
11.4.2.2 Manipulación de los abandonos y de datos perdidos.....	90
11.4.2.3 Análisis interino y monitoreo de datos .....	90
11.4.2.4 Estudios multicéntricos .....	90
11.4.2.5 Comparaciones múltiples/multiplicidad .....	90
11.4.2.6 Uso de un “subgrupo de eficacia” en los sujetos .....	91
11.4.2.7 Estudios de control activo destinados a mostrar equivalencia.....	91
11.4.2.8 Examen de los subgrupos.....	91
11.4.3. Tabulación de los datos de respuesta individual .....	91
11.4.4. Dosis del medicamento, concentración del medicamento y relación con la respuesta. ....	91

11.4.5. Interacciones medicamento-enfermedad y medicamento-medicamento .....	91
11.4.6. Presentaciones por sujetos.....	92
11.4.7. Conclusiones de la eficacia .....	92
12. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD .....	93
12.1 El grado de exposición.....	93
12.2 Eventos adversos.....	93
12.2.1 Breve resumen de los eventos adversos .....	93
12.2.2 Presentación de los eventos adversos .....	94
12.2.3 Análisis de los eventos adversos.....	96
12.2.4 Listado de eventos adversos por sujetos .....	102
12.3. Las muertes, otros eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos .....	102
12.3.1. Listado de muertes, otros eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos.....	102
12.3.1.1. Muertes.....	102
12.3.1.2. Otros eventos adversos serios.....	102
12.3.1.3. Otros eventos adversos significativos .....	102
12.3.2. Descripciones de las muertes, otros eventos adversos y otros determinados eventos adversos significativos.....	103
12.3.3. Análisis y discusión de las muertes, otros eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos.....	104
12.4. Evaluación del laboratorio clínico.....	104
12.4.1. Listado de mediciones de laboratorio individuales por sujeto y cada valor de laboratorio anormal.....	104
12.4.2. Evaluación de cada parámetro de laboratorio .....	105
12.4.2.1 Valores de laboratorio en el tiempo .....	105
12.4.2.2 Cambios en los sujetos individuales .....	107
12.4.2.3 Anormalidades individuales clínicamente significativas.....	108
12.5. Signos vitales, resultados físicos u otras observaciones relacionadas con la seguridad.....	108
12.6. Conclusiones de seguridad .....	108
13. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES .....	109
14. TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS REFERIDOS, PERO NO INCLUIDOS EN EL TEXTO .....	120

---

14.3. Resumen de datos de seguridad.....	120
14.3.1. Presentación de la variación de los parámetros del laboratorio .....	120
14.3.2. Listados de muertes, otros eventos significativos y serios.....	126
14.3.3. Narración de las muertes, otros eventos adversos serios y de cierta significación. ....	126
15. LISTA DE REFERENCIAS.....	132
16. APÉNDICES .....	138
16.1 Información del estudio .....	138
16.1.1 Protocolo y enmiendas al protocolo.....	138
16.1.2 Planilla de muestra del CRD o Reporte de Caso .....	138
16.1.3 Relación de miembros del CEI del CENATOX (CEI centralizado).....	139
16.1.4. Lista y descripción de los investigadores y otros participantes importantes en el estudio.....	139
16.1.5 Firmas del investigador principal o coordinador o del oficial médico responsable del Promotor .....	144
16.1.6 Listado de sujetos que recibieron el producto en investigación de lotes específicos .....	145
16.1.7 Esquema de aleatorización y códigos .....	146
16.1.8 Certificados de inspecciones y auditorías .....	148
16.1.9 Documentación de los métodos estadísticos.....	149
16.1.10 Documentación de los métodos de estandarización inter-laboratorio y procedimientos de aseguramiento de la calidad si fueron usados .....	149
16.1.11 Publicaciones basadas en el estudio.....	149
16.1.12 Publicaciones importantes referenciadas en el informe.....	149
16.2 Listados de datos de los sujetos .....	149
16.2.1 Sujetos discontinuados del estudio.....	150
16.2.2 Desviaciones del Protocolo.....	150
16.2.3 Sujetos excluidos del análisis de eficacia .....	150
16.2.4 Datos demográficos y de base.....	151
16.2.5 Datos de concentración del medicamento y de cumplimiento.....	153
16.2.6. Datos de respuesta de eficacia individual .....	155
16.2.7. Listados de eventos adversos .....	173
16.2.8 Listado de las mediciones de laboratorio individuales por sujetos.....	177
16.3. Cuaderno de recogida de datos (CRD) .....	183

---

16.3.1	CRD para muertes, otros eventos adversos serios y retirados por eventos adversos.....	183
16.3.2	Otros CRD enviados .....	183
16.4	Listas de datos de pacientes individuales.....	184

**LISTA DE TABLAS**

<b>Tabla 1. Abreviaturas y términos especializados.....</b>	<b>13</b>
<b>Tabla 2. Lista de sitios participantes y responsabilidad en el ensayo clínico .....</b>	<b>16</b>
<b>Tabla 3. Lista del Comité Independiente de Monitoreo de los Datos .....</b>	<b>17</b>
<b>Tabla 4. Composición del candidato vacunal FINLAY-FR-2 por cada dosis (0,5 mL) .....</b>	<b>30</b>
<b>Tabla 5. Composición del candidato vacunal FINLAY-FR-1 por cada dosis (0,5 mL) .....</b>	<b>30</b>
<b>Tabla 6. Distribución de actividades en el estudio SOBERANA 02) .....</b>	<b>35</b>
<b>Tabla 7. Descripción de las variables relacionadas con la seguridad .....</b>	<b>36</b>
<b>Tabla 8. Eventos adversos solicitados locales, definición e intensidad.....</b>	<b>37</b>
<b>Tabla 9. Eventos adversos solicitados sistémicos, definición e intensidad.....</b>	<b>40</b>
<b>Tabla 10. Descripción de las variables relacionadas con la inmunogenicidad .....</b>	<b>42</b>
<b>Tabla 11. Tamaño muestral .....</b>	<b>51</b>
<b>Tabla 12. Frecuencia de sujetos evaluados y no incluidos según causas.....</b>	<b>55</b>
<b>Tabla 13. Interrupciones del tratamiento y del seguimiento .....</b>	<b>56</b>
<b>Tabla 14. Número de sujetos excluidos del análisis de eficacia por intervalo de tiempo.....</b>	<b>60</b>
<b>Tabla 15. Variables demográficas y otras de base .....</b>	<b>61</b>
<b>Tabla 16. Tratamiento previo al inicio de la inmunización .....</b>	<b>62</b>
<b>Tabla 17. Cumplimiento del esquema de tratamiento.....</b>	<b>63</b>
<b>Tabla 18. Respuesta según seroconversión título de anticuerpos IgG anti-RBD.....</b>	<b>64</b>
<b>Tabla 19. Título de anticuerpos IgG anti-RBD, alfa corregido=0.0042.....</b>	<b>67</b>
<b>Tabla 20. Respuesta según seroconversión concentración de anticuerpos IgG anti-RBD .....</b>	<b>69</b>
<b>Tabla 21. Concentración de anticuerpos IgG anti-RBD, alfa corregido=0.0042 .....</b>	<b>72</b>
<b>Tabla 22. Índice de seroconversión según la concentración de anticuerpos .....</b>	<b>75</b>
<b>Tabla 23. Anticuerpos neutralizantes, alfa corregido=0.004 .....</b>	<b>77</b>
<b>Tabla 24. Porcentaje de inhibición de RBD:ACE2, alfa corregido=0.0045.....</b>	<b>79</b>
<b>Tabla 25. Neutralización molecular ID<sub>50</sub>, alfa corregido=0.008 .....</b>	<b>81</b>
<b>Tabla 26. Correlaciones bivariadas entre las variables de inmunogenicidad a los 56 días .....</b>	<b>83</b>

<b>Tabla 27. Correlaciones bivariadas entre las variables de inmunogenicidad a los 84 días (28 días posteriores a la tercera dosis) .....</b>	<b>84</b>
<b>Tabla 28. Capacidad predictiva de las variables de inmunogenicidad respecto a la neutralización .....</b>	<b>85</b>
<b>Tabla 29. Respuesta celular .....</b>	<b>87</b>
<b>Tabla 30. Tratamientos concomitantes .....</b>	<b>92</b>
<b>Tabla 31. Exposición al medicamento de ensayo .....</b>	<b>93</b>
<b>Tabla 32. Resumen de los eventos adversos.....</b>	<b>94</b>
<b>Tabla 33. Eventos adversos: número observado y tasa, con identificación de los sujetos.....</b>	<b>95</b>
<b>Tabla 34. Frecuencia de sujetos con eventos adversos .....</b>	<b>97</b>
<b>Tabla 35. Caracterización global de los eventos adversos.....</b>	<b>98</b>
<b>Tabla 36. Caracterización de cada evento adverso.....</b>	<b>100</b>
<b>Tabla 37. Exámenes complementarios.....</b>	<b>105</b>
<b>Tabla 38. Inmunogenicidad de varios candidatos vacunales .....</b>	<b>114</b>
<b>Tabla 39. Valores anómalos de laboratorio por sujeto.....</b>	<b>124</b>
<b>Tabla 40. Identificación de los sujetos tratados que desarrollaron evento adverso severo .....</b>	<b>126</b>
<b>Tabla 41. Listado de miembros que aprueban las versiones 1.0, 1.1, 1.2 y 1.3 .....</b>	<b>139</b>
<b>Tabla 42. Listado de miembros que aprueban la versión 1.4 .....</b>	<b>139</b>
<b>Tabla 43. Listado de participantes en el estudio .....</b>	<b>139</b>
<b>Tabla 44. Listado de sujetos según lote y fortaleza del candidato vacunal FINLAY-FR-2.....</b>	<b>145</b>
<b>Tabla 45. Listado de sujetos según lote del candidato vacunal FINLAY-FR-2 ó FINLAY-FR-1A recibido como dosis de refuerzo.....</b>	<b>146</b>
<b>Tabla 46. Listado de sujetos del estudio según datos disponibles y asignación del tipo de dosis de refuerzo, aleatorización realizada sobre criterio de respondedor/no respondedor para la variable neutralización molecular o viral .....</b>	<b>147</b>

**LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1. Diseño del estudio</b> .....	23
<b>Figura 2. Evaluación del criterio de parada (toxicidad inadmisibile)</b> .....	23
<b>Figura 3. Algoritmo para la identificación de los eventos adversos locales</b> .....	39
<b>Figura 4. Disponibilidad de los sujetos en el estudio</b> .....	57
<b>Figura 5. Intervalos de confianza para la proporción de sujetos con seroconversión según título de anticuerpos IgG anti-RBD</b> .....	66
<b>Figura 6. Intervalos MGT anticuerpos IgG anti-RBD</b> .....	69
<b>Figura 7. Intervalos de confianza para la proporción de sujetos con seroconversión según concentración de anticuerpos IgG anti-RBD</b> .....	71
<b>Figura 8. Cinética de la concentración de anticuerpos IgG anti-RBD</b> .....	74
<b>Figura 9. Índices de seroconversión según concentración de anticuerpos IgG anti-RBD</b> .....	76
<b>Figura 10. Anticuerpos neutralizantes</b> .....	78
<b>Figura 11. Porcentaje de inhibición de RBD:ACE2</b> .....	80
<b>Figura 12. Neutralización molecular ID50 o mVNT (molecular virus neutralization titer)</b> .....	82
<b>Figura 13. Curva ROC respecto a la neutralización &gt; 50 posterior a la tercera dosis</b> .....	86
<b>Figura 14. Respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+ productores de TNF<math>\alpha</math> ante la estimulación con Peptivator- SARS-CoV-2 en células de sangre periférica de individuos vacunados con la fortaleza de 25 <math>\mu</math>g de RBD-TT conjugado</b> .....	88
<b>Figura 15. Respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+ productores de IFN<math>\gamma</math>, ante la estimulación con Peptivator- SARS-CoV-2 en células de sangre periférica de individuos vacunados con la fortaleza de 25 <math>\mu</math>g de RBD-TT conjugado</b> .....	89
<b>Figura 16. Frecuencia de eventos adversos</b> .....	97
<b>Figura 17. Frecuencia de eventos adversos posterior a cada dosis</b> .....	100
<b>Figura 18. Análisis del balance beneficio-riesgo de los sujetos incluidos en el ensayo clínico</b> .....	118
<b>Figura 19. Variación de los parámetros de laboratorio en el tiempo</b> .....	123

#### 4. LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS

Las abreviaturas y términos especializados utilizados en este informe se muestran en la **Tabla 1**.

**Tabla 1. Abreviaturas y términos especializados**

Abreviatura	Explicación
Ac	Anticuerpo
Ag	Antígeno
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
CECMED	Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos
CEI	Comité de Ética de la Investigación
CENCEC	Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos
CI	Consentimiento Informado
CRI	Comité de Revisión Institucional
CIC	Coordinador para la Investigación Clínica
CIM	Centro de Inmunología Molecular
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
EA	Evento adverso
EAG	Evento adverso grave
ELISA	Análisis de Inmunoabsorción Ligado a Enzima, del inglés Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
Esp	Especialista
IFV	Instituto Finlay de Vacunas
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
ITT	Análisis por intención de tratar
MGI	Medicina General e Integral
MGT	Media geométrica del título de anticuerpos
MINSAP	Ministerio de Salud Pública
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PCR	Reacción en Cadena a la Polimerasa, del inglés <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PP	Análisis por protocolo
RBD	Dominio de unión al receptor: del inglés (Receptor-Binding Domain) del virus SARS-CoV-2
SNS	Sistema Nacional de Salud
TT	Toxide tetánico, a veces aparece como anatoxina tetánica

## 5. ETICA

### 5.1 Comité de Ética Independiente (CEI)

Toda la documentación relacionada con el estudio fue revisada y aprobada por el CEI del Centro Nacional de Toxicología (CENATOX), el cual funcionó como CEI centralizado, antes del inicio de la inclusión de los sujetos. Esta documentación incluyó: protocolo, cuaderno de recogida de datos (CRD), modelo de consentimiento informado (CI) y Manual del Investigador.

El CEI fue informado permanentemente sobre la marcha del estudio y pudo participar e intervenir en cualquiera de las etapas de éste. Este CEI también aprobó las tres modificaciones del protocolo propuestas y se mantuvo activo con seguimiento de la ejecución del protocolo de investigación. La lista del CEI consultado se presenta en el **Apéndice 16.1.3 Relación de miembros del CEI del CENATOX (CEI centralizado)**.

### 5.2. Conducta Ética del estudio

El estudio se diseñó y realizó según lo establecido en la Declaración de Helsinki (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la Asamblea Médica Mundial) y sus posteriores clarificaciones; teniendo en cuenta la última revisión (7<sup>ma</sup> revisión) en la 64<sup>a</sup> Asamblea General en Fortaleza, Brasil, octubre 2013.<sup>1</sup> Se ajustó a las normas y criterios éticos establecidos en los códigos internacionales<sup>2</sup> y nacionales de ética; así como regulaciones legales de la Agencia Reguladora de Medicamentos vigentes en Cuba.<sup>3,4</sup>

La conducción y monitoreo del estudio clínico se realizó de acuerdo con las Guías de BPC de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH)<sup>5</sup> y Documento de las Américas.<sup>2</sup> También se tuvieron en cuenta las regulaciones vigentes en Cuba concernientes a la realización de ensayos clínicos y los procedimientos de trabajo del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), que sigue la Guía ICH y la Regulación 165 – 2000 del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), Cuba.<sup>6</sup>

### 5.3 Información al sujeto y el consentimiento

Los investigadores clínicos informaron a los voluntarios, tanto de forma oral como escrita, sobre las características del estudio incluyendo objetivos, beneficios esperados, estado de las vacunas contra la COVID-19 en el mundo, riesgos e inconvenientes, así como el tratamiento requerido ante la ocurrencia de algún evento adverso (EA). Cada sujeto incluido confirmó su conformidad a

participar en el ensayo de manera voluntaria y por escrito, mediante el Modelo de Consentimiento Informado (CI). Este modelo se firmó y fechó por el sujeto, así como por el investigador clínico de la institución participante en la investigación, previo a la inclusión. Una copia del modelo de CI firmado se conservó en la carpeta del estudio del sitio de investigación y los sujetos conservaron un duplicado del mismo. El proceso de obtención del CI se documentó en la historia clínica de cada sujeto. Una muestra del modelo de CI utilizado se presenta en el **Apéndice 16.1.1 Protocolo y enmiendas al protocolo.**

## **6. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ESTUDIO**

### **a. Investigadores**

**Investigador Promotor:** Lic. Beatriz Paredes Moreno. Lic. en Ciencias Farmacéuticas. Dirección: Calle 21 entre 198 y 200, Atabey, Playa, P.O. Box 16042. La Habana, Cuba; C.P. 11600. Teléfono: 7271-8331.

**Representante del Promotor:**

Dra. Meiby de la Caridad Rodríguez González. Especialista de 1er grado en MGI. Master en Epidemiología. Dirección: Calle 21 entre 198 y 200, Atabey, Playa, P.O. Box 16042. La Habana, Cuba; C.P. 11600. Teléfono: 7271-8331.

**Monitores:**

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC)

**Expertos médicos del Promotor:**

- Dr. Rolando Ochoa Azze. Médico Especialista de I y II Grado en Inmunología. Dr. en Ciencias Médicas, Investigador Titular y Profesor Titular y Consultante.
- Dr. Rinaldo Puga Gómez. Especialista de II Grado en Pediatría. Máster en Ciencias Médicas. Clínica Central “Cira García”. Dirección: Calle 18 No. 4304 entre Ave 43. Alt de Miramar. Teléfono: 7204-2811.

**Investigador Principal:**

Dra. María Eugenia Toledo Romaní. Médico Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Dra. en Ciencias Médicas. Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”. Dirección: Autopista Novia del Mediodía. No. Km 6 y ½. Arroyo Arenas. Teléfono: 7202-0427.

### **b. Otras personas e instituciones relacionadas con el estudio**

#### **Lista de sitios participantes**

La lista de sitios participantes, su codificación de identificación y responsabilidad en el ensayo clínico se describe en la **Tabla 2**.

**Tabla 2. Lista de sitios participantes y responsabilidad en el ensayo clínico**

Sitios participantes	Codificación	Responsabilidad
Instituto Finlay de Vacunas	IF	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Promotor</li> <li>✓ Aseguramiento de la calidad</li> <li>✓ Manejo del producto de investigación</li> <li>✓ Manejo de muestras de sangre</li> <li>✓ Manejo de muestras de suero</li> <li>✓ Determinaciones inmunológicas</li> </ul>
Clínica 1 (Unidad de Atención Primaria de Salud)	CL	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sitio clínico</li> <li>✓ Conducción del ensayo clínico</li> <li>✓ Evaluación de voluntarios</li> <li>✓ Inclusión</li> <li>✓ Vacunación</li> <li>✓ Manejo del Producto en Investigación</li> <li>✓ Seguimiento posvacunación</li> <li>✓ Toma de muestras de sangre</li> <li>✓ Toma de muestras para PCR</li> <li>✓ Archivo de la documentación generada en el sitio</li> </ul>
Hospital Carlos J. Finlay	HF	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Atención al evento adverso grave (EAG) que se genere en las tres horas de vigilancia postvacunación</li> </ul>
Hospital Fajardo	HA	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Atención al EAG que se genere durante el seguimiento ambulatorio</li> </ul>
Centro de Inmunología Molecular	IM	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Determinaciones inmunológicas</li> </ul>
Centro de Investigaciones de la Defensa Civil	DC	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Determinaciones inmunológicas</li> </ul>
CIMEQ	CQ	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Determinaciones de laboratorio clínico</li> </ul>

Sitios participantes	Codificación	Responsabilidad
Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"	PK	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Investigadora Principal del estudio</li> <li>- Participación en la confección y revisión del protocolo del estudio</li> <li>- Garantía de equipo de investigación preparado para las funciones designadas y capacitado en BPC y el producto en investigación.</li> <li>- Garantizar procedimientos de trabajo en el sitio clínico que respondan al correcto desempeño del estudio con el apego a las BPC</li> <li>- Comunicación con el Comité de Ética</li> <li>- Notificación y reporte de EAG</li> <li>✓ Procesamiento de muestra para PCR y emisión de resultados</li> <li>✓ Atención a sujetos incluidos, declarados como sospechosos o casos positivos COVID-19. Según establece convenio de colaboración.</li> </ul>
GEOCUBA	GC	✓ Geolocalización de expedientes COVID-19

### Comité Independiente de Monitoreo de los Datos

La relación de los miembros del Comité Independiente de Monitoreo de los Datos, así como la formación y responsabilidad de cada uno se relaciona en la **Tabla 3**.

**Tabla 3. Lista del Comité Independiente de Monitoreo de los Datos**

Nombre y apellidos	Formación	Responsabilidad	Ubicación
Dr. Narciso Argelio Jiménez Pérez	Esp. de 1er Grado en Medicina Interna. Esp. de 2do Grado en Medicina Intensiva y Emergencia. MsC en Infectología	Presidente	IPK
MsC. Patricia Lorenzo-Luaces.	Lic. en Matemática. Máster en Ciencias Matemáticas	Miembro	Investigaciones Clínicas. CIM
Dr C Héctor Lázaro Lara Fernández	Esp. de 1er Grado en Epidemiología. MsC en Farmacoeconomía. Doctor en Ciencias de la Salud	Miembro	CENCEC
Dra. Mery Martínez Cabrera	Esp. de 1er Grado en MGI MsC. en Longevidad Satisfactoria	Miembro	Dirección de Relaciones Internacionales MINSAP

La lista de los investigadores con su afiliación, su papel en el estudio se presenta en el **Apéndice 16.1.4**.

---

**c Responsable del Procesamiento estadísticos**

Carmen

Master en Ciencias Matemáticas.

Mención Estadística y Probabilidades. Investigador agregado

**7. INTRODUCCIÓN**

Desde finales de diciembre de 2019 la ciudad de Wuhan en China reportaba casos graves de neumonías de etiología desconocida. Se considera que este brote epidemiológico pudo haber comenzado a inicios de noviembre o diciembre del propio año, con un incremento rápido de casos. China informó el 15 de marzo de 2020 más de 80 000 casos y 3 000 muertes por la enfermedad denominada COVID-19, ocasionada por el virus SARS-CoV-2. La epidemia se ha expandido de forma muy rápida por todas las regiones del mundo; hasta el día 23 de mayo del 2021 se han notificado casos en 190 países y 30 territorios, para un total de 167 502 621 casos confirmados en todo el mundo; 15 477 135 de casos activos y un total de 3 477 593 fallecidos de todas las edades.<sup>7</sup>

Un coronavirus contiene cuatro proteínas estructurales: espiga (proteínas S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N). De estos, la proteína S juega un papel importante en la entrada del virus a la célula, a través del dominio de unión a receptor (RBD: *receptor-binding domain*, por sus siglas en inglés). Este RBD está presente en SARS-CoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV con marcada afinidad a los receptores celulares ACE2 y generador de anticuerpos (Ac) neutralizantes, características que lo convierte en un antígeno candidato para vacunas específicas.<sup>8,9,10,11</sup>

Cuba continúa poniendo todo su empeño en seguir salvando vidas y en controlar la transmisión de la enfermedad. Al cierre del 23 de mayo de 2021 (fecha de confección del actual informe), se ha comunicado un total de 134 208 casos positivos a la COVID-19 y un acumulado de 890 fallecidos. El manejo de la epidemia en el país, liderada por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP), aunque ha sido de los más exitosos en el mundo, gracias a la combinación de estrategias de pesquizado de sintomáticos, aislamiento de casos positivos y sus contactos, el uso de productos innovadores en el tratamiento de la enfermedad y el vínculo de todas las capacidades científicas en función del control de la epidemia, se ha visto comprometido con el incremento significativo de casos en los meses de enero-mayo de 2021.<sup>12</sup>

La enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 se caracteriza por una rápida difusión entre las personas, con la aparición principalmente de síntomas como fiebre, tos, rinorrea, dolor de garganta y dificultad para respirar en los casos sintomáticos. En el resto de las personas la enfermedad cursa de forma asintomática, siendo este un elemento importante en la diseminación de la enfermedad y un reto epidemiológico para su control. El porcentaje de sujetos asintomáticos ha oscilado entre un 20% y un 60% entre los casos con PCR positivo. Por otra parte, se ha notificado que el número de infectados no detectados, y por tanto no incluidos en las tasas de incidencia, puede ser entre 10 y 20 veces mayor que los diagnosticados; aunque esto depende de la efectividad de las pesquisas activas y las políticas de salud establecidas en cada país.<sup>13,14,15</sup>

Es reconocido que los niños y jóvenes adultos hasta 40 años de edad son menos susceptibles a padecer la enfermedad de forma grave o crítica. Sin embargo, las personas de edades más avanzadas y los ancianos, que además padezcan de otras enfermedades crónicas tales como hipertensión arterial, diabetes, asma bronquial, insuficiencias renales, enfermedad obstructiva crónica, entre otras enfermedades, son los casos donde la enfermedad cursa de forma más severa con elevadas tasas de mortalidad.<sup>16,17,18</sup>

A nivel mundial, alrededor de 180 proyectos, derivados de diferentes plataformas de vacunas, se están evaluando como candidatos vacunales contra el SARS-CoV-2. Algunos de los más avanzados incluyen ácidos nucleicos (ADN / ARN),<sup>19,20,21</sup> candidatos a vacunas con vectores de adenovirus,<sup>22,23,24</sup> vivas atenuadas, inactivadas y subunidades de proteínas.<sup>25,26,27</sup> Hasta el cierre de mayo de 2021; 91 candidatos vacunales han avanzado a la clínica, 16 de estos hasta Fase III, como consecuencia de determinadas flexibilizaciones de los requerimientos regulatorios sobre el concepto de demostrar que los candidatos vacunales se basan en plataformas conocidas y la necesidad de avanzar el desarrollo de vacunas en la situación de emergencia global.<sup>28,29,30</sup>

El IFV, ante la situación de emergencia global, la experiencia en la investigación de vacunas profilácticas y la revisión de diseños de ensayos clínicos internacionales en vacunas específicas anti SARS-CoV-2, ha desarrollado de manera acelerada un candidato vacunal codificado como FINLAY-FR-2, que consiste en una suspensión inyectable que contiene el RBD de la proteína S1 conjugado covalentemente al TT adsorbido en gel de hidróxido de aluminio.

Esta tecnología de conjugación se ha desarrollado durante más de 15 años para diversos candidatos vacunales en el IFV y constituye una plataforma bien conocida con amplia evidencia de desempeño. Es el método desarrollado y utilizado para la producción del principio activo de la vacuna cubana conjugada Quimi-Hib<sup>®</sup>, la cual ha demostrado su seguridad y eficacia en población lactante y se encuentra incorporada en el Programa Nacional de Vacunación desde 2004.<sup>31</sup>

Las vacunas conjugadas han sido ampliamente usadas en la prevención de las infecciones causadas por bacterias encapsuladas. Consisten en polisacáridos bacterianos unidos a través de un enlace covalente a una proteína portadora, han tenido un gran impacto en los esquemas de vacunación infantil, disminuyendo de forma dramática la incidencia de infecciones por bacterias como *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*. Esto se debe a que la unión del polisacárido (antígeno independiente de células T) a la proteína portadora provoca que ambos antígenos se reconozcan por el sistema inmune como antígenos dependientes de células T, activando la cooperación de las células T e induciendo respuesta de larga duración por la formación de clones de células B y T de memoria. De igual forma, se evidencia un predominio de la respuesta IgG sobre IgM, lo que representa una mayor calidad de respuesta ya que los Ac. de subclase IgG presentan una mayor avidéz por el antígeno y mayor magnitud de respuesta.<sup>32,33</sup> Adicionalmente, y debido a la calidad de respuesta que inducen, la conjugación permite en muchos casos la disminución de la cantidad de antígeno a administrar. Al comparar la cantidad de antígeno necesaria para inducir una respuesta protectora en adultos, las vacunas basadas en polisacáridos no conjugados requieren aproximadamente 5-10 veces más cantidad de antígenos que sus similares conjugadas.<sup>34</sup>

Es de señalar que la plataforma de vacunas conjugadas ha sido ampliamente usada en población pediátrica. Por tanto, se considera una tecnología segura para abordar un candidato anti SARS-CoV-2 dirigido a población general, incluyendo grupos etarios pediátricos.<sup>34</sup>

La evaluación preclínica de este candidato vacunal ha demostrado que es inmunogénico en ratones y conejos, induciendo altos títulos de Ac. contra el RBD, con un alto índice de avidéz por el antígeno, y con la capacidad de inhibir la interacción del RBD con su receptor ACE2, así como de neutralizar el virus vivo y demostraron que se induce una respuesta de células T efectoras específicas contra el virus.<sup>35</sup> Adicionalmente, se realizó un estudio toxicológico a dosis repetidas

que demostraron ser seguras, al no observar signos de toxicidad en los animales y ser bien tolerado. Esta información constituye parte del expediente de solicitud de ensayos clínicos ante la entidad nacional regulatoria.<sup>36</sup>

Para iniciar la evaluación clínica del candidato vacunal FINLAY-FR-2, se propuso la realización de un estudio fase I en ciudadanos cubanos adultos (19 – 59 años de edad) y aparentemente sanos. El estudio tuvo como objetivo evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad de dos formulaciones de diferentes fortalezas del candidato vacunal FINLAY-FR-2. Las fortalezas estudiadas fueron 15 µg y 25 µg por dosis, en esquema de dos dosis (0-28 días) y una tercera dosis de refuerzo con la fortaleza previamente asignada o con el candidato FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+Al), de manera aleatoria, entre 45-60 días posteriores a la segunda dosis. Existen evidencias publicadas de candidatos con plataforma de subunidades de proteínas que han demostrado un incremento significativo de la respuesta inmune posterior a una tercera dosis, tanto en la proporción de sujetos con seroconversión como en la media geométrica del título (MGT) de neutralización, superiores a las muestras de sujetos convalecientes. La información resultante de estos análisis, podrá contribuir ante la autoridad reguladora, para sustentar continuidad del desarrollo del candidato a otras etapas de evaluación clínica.<sup>28</sup>

## **8. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **Objetivo general**

- Evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad de dos formulaciones de diferentes fortalezas del candidato vacunal FINLAY-FR-2 contra el SARS-CoV-2, en esquema de dos dosis (0-28) y una tercera dosis de refuerzo con la fortaleza previamente asignada o con el candidato FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+ Al, IM, 0.5 mL) posterior a los 56 días.

### **Objetivos específicos**

- Evaluar el perfil de seguridad de dos formulaciones de diferentes fortalezas del candidato vacunal en esquema de dos dosis (0-28) y una tercera dosis de refuerzo posterior a los 56 días.

- Evaluar la reactogenicidad de dos formulaciones de diferentes fortalezas del candidato vacunal en esquema de dos dosis (0-28) y una tercera dosis de refuerzo posterior a los 56 días.
- Explorar la inmunogenicidad de dos formulaciones de diferentes fortalezas del candidato vacunal en esquema de dos dosis (0-28) y una tercera dosis de refuerzo posterior a los 56 días.

**Hipótesis de trabajo**

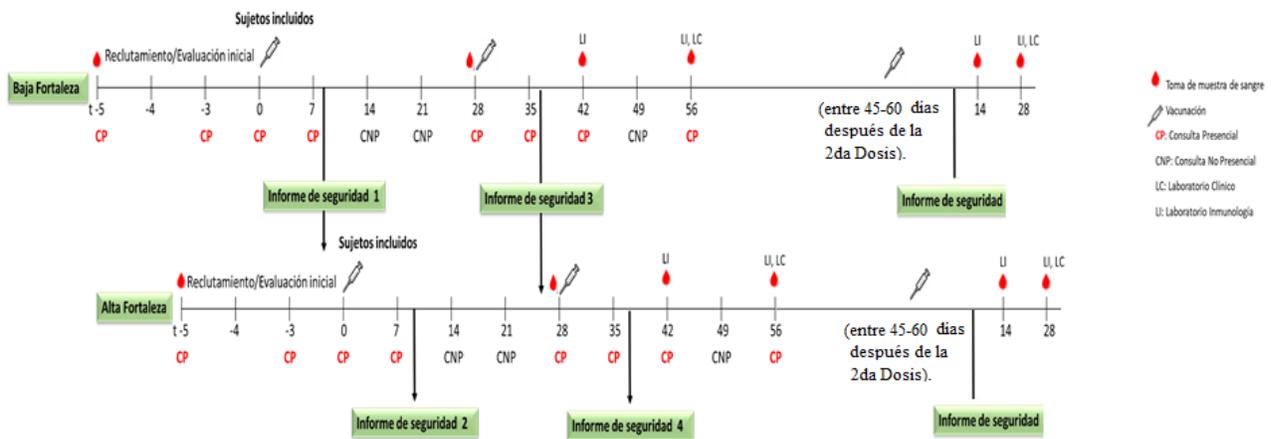
Se esperó que la administración de la vacuna fuera segura, admitiendo no más de un 5% de individuos con EAG con relación de causalidad consistente con la vacunación.

**9. PLAN DE INVESTIGACIÓN**

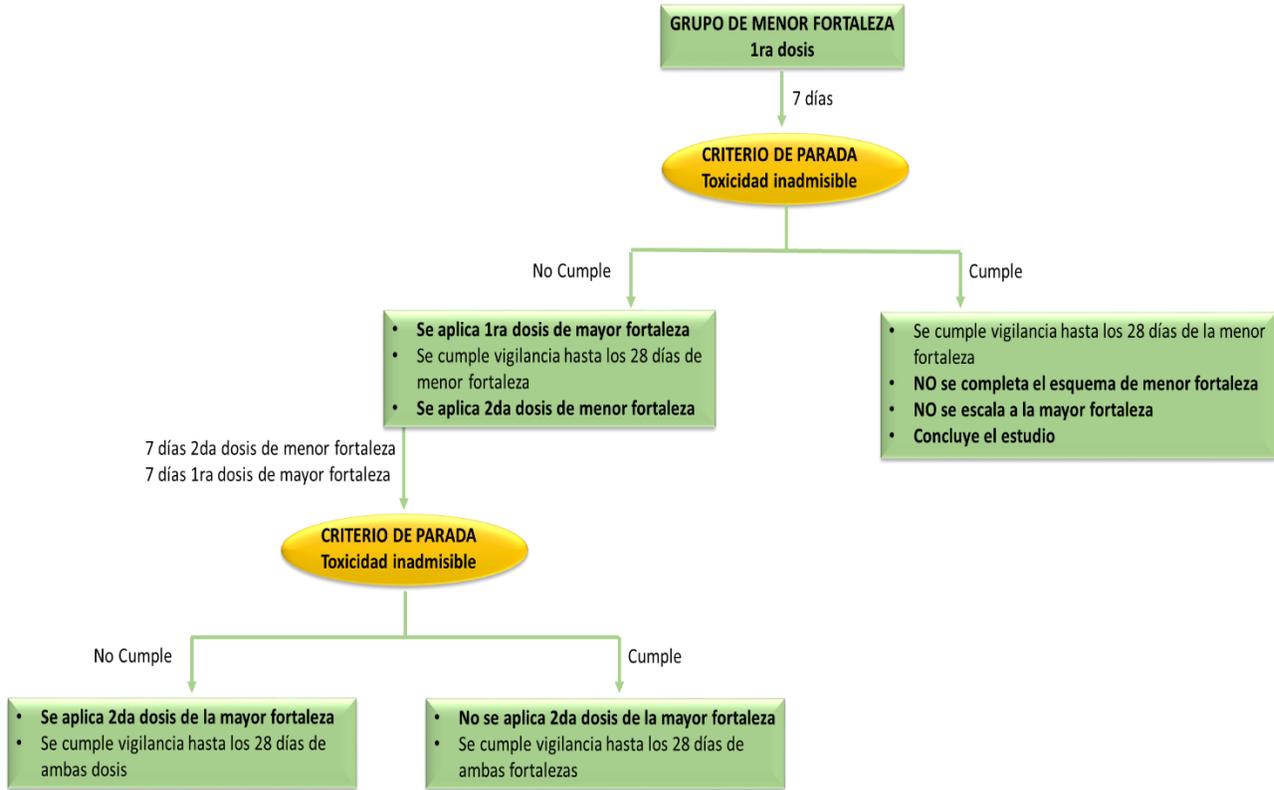
**9.1. Diseño y plan de estudio general: Descripción**

El estudio presentó un diseño fase I, abierto, secuencial de escalado de dosis, adaptativo (criterio de parada por toxicidad inadmisibles, evaluación intermedia de inmunogenicidad, adición de otros criterios de evaluación, determinado por eventos intercurrentes especificados), monocéntrico (Figuras 1 y 2).

Se definió como evento intercurrente la aparición en el estado del arte o proveniente de los datos acumulados en el ensayo, de información que permitiera incidir en el incremento del conocimiento y como consecuencia, sobre la probabilidad de éxito de las próximas etapas de desarrollo clínico.



**Figura 1. Diseño del estudio**



**Figura 2. Evaluación del criterio de parada (toxicidad inadmisibile)**

Se prevé incluir 40 adultos aparentemente sanos, de ambos sexos, en edades comprendidas entre los 19 y 59 años de edad, de nacionalidad cubana y que otorgaran su consentimiento de participación.

Se realizó un diseño secuencial con dos grupos de tratamiento de diferentes fortalezas (15 y 25 µg) en esquema de dos dosis (0-28 días) y una tercera dosis de refuerzo con la fortaleza previamente asignada o con el candidato FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+ Al). La inclusión de sujetos en el grupo que recibió la formulación de la fortaleza 25 µg quedó determinada por las evidencias de seguridad posteriores a la primera dosis de la formulación de la fortaleza 15 µg. Sin embargo, la asignación de sujetos a recibir la tercera dosis con el candidato FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+ Al) o continuar con la misma fortaleza previamente recibida, se realizó una aleatorización

estratificada según las variables inmunológicas disponibles en el momento de la toma de decisiones, entre 45-60 días posteriores a de la segunda dosis.

El tratamiento contempló un periodo de hasta 60 días y los sujetos incluidos se siguieron hasta 88 días (28 días posteriores a la última dosis recibida). Se previó un seguimiento de la seguridad clínica (EA) y epidemiológica en caso de ser declarado contacto, sospechoso o positivo al SARS-CoV-2. Se realizaron evaluaciones de inmunogenicidad durante varios tiempos: antes de la primera dosis del candidato vacunal, a los 14, 28 y 42 días posteriores; así como a los 14 y 28 días posteriores a la segunda y tercera dosis; lo que se correspondió con los tiempos T0, T14, T28, T42, T56; T70 y T84, respectivamente. Estas determinaciones permitieron acumular datos de la cinética de Ac. y evaluar las correlaciones bivariadas entre estas y respecto a los títulos de Ac. neutralizantes.

Se evaluó de manera iterativa en cada uno de los grupos de tratamiento el criterio de parada por toxicidad inadmisibles (más de un 5% de individuos EAG con relación de causalidad consistente con la vacunación).

La identificación del grupo de tratamiento para avanzar en el desarrollo clínico quedó determinada por el que mostró respuesta inmunológica temprana superior al límite inferior establecido por las agencias reguladoras internacionales, con mayor índice beneficio-riesgo a los 14 días de la primera dosis. Lo previsto, en caso de que ambos grupos arrojaran igual balance, era continuar el desarrollo con el tratamiento que desde el punto de vista práctico y estratégico se considerara más conveniente. En caso de que ningún grupo mostrara balance beneficio-riesgo positivo ( $FB > 1$ ), la continuidad del desarrollo clínico quedaría sujeta a análisis estratégicos con toda la información acumulada.

Se realizaron cinco análisis intermedios por el Comité Independiente de Monitoreo de los Datos (4 informes de seguridad y uno de inmunogenicidad).

Tomando en consideración que no se contaba con información sobre la seguridad de la plataforma a evaluar, en un principio se contempló un diseño con dos dosis (0-28 días) de las dos fortalezas a ensayar. Sin embargo, dada las primeras evidencias publicadas de un candidato con plataforma de subunidades de proteínas basado en un dímero de RBD, con demostración de un incremento significativo de la respuesta inmune posterior a una tercera dosis, tanto en la proporción de sujetos

con seroconversión como en la MGT de neutralización, superiores a las muestras de sujetos convalecientes, se incluyó una tercera dosis de candidato vacunal.<sup>28</sup>

La modificación propuesta surgió a partir de la aparición, en el estado del arte, de información relevante sobre el incremento de la respuesta inmune posterior a una tercera dosis en algunos de los candidatos vacunales (Anhui Zhifei y Astrazeneca) y de la similitud, con los datos acumulados, de la respuesta inmune del candidato en estudio respecto al comparador de mayor similitud (Anhui Zhifei) en la respuesta a los 42 y 56 días, posterior a la segunda dosis. El candidato ZF2001 de la compañía Anhui Zhifei es el primer candidato vacunal basado en RBD que publica datos de ensayos clínicos, demostrando en Fase I y Fase II, que tres dosis no indujeron EAG, además de que los eventos locales y sistémicos notificados fueron leves. Asimismo, demostró que después de una tercera dosis, se produce un incremento significativo de los Ac. neutralizantes comparado con la segunda dosis.<sup>28</sup>

Un primer análisis de los resultados de inmunogenicidad del candidato vacunal conjugado FINLAY-FR-2 después de dos dosis, arrojaron que un 84,2% de los sujetos seroconvierten cuatro veces para la variable de concentración de Ac. anti-RBD y que el porcentaje de inhibición de la interacción ACE2-RBD fue de 16,38 (IC 9.55; 23.21) para la menor fortaleza y 35,54 (IC 21.2; 49,81) para la mayor fortaleza. Al considerar estos resultados y el estado del arte que demuestra que existe un incremento en la respuesta neutralizante después de una dosis de refuerzo, se aprobó administrar una dosis de refuerzo. Para completar el conocimiento necesario para el desarrollo del candidato vacunal y proponer cuál es la mejor opción de dosis de refuerzo para un esquema de inmunización, se realizó una aleatorización estratificada de los sujetos en ambos grupos de estudio, para que recibieran como dosis de refuerzo la fortaleza del candidato FINLAY-FR-2 previamente asignada o el candidato FINLAY - FR-1A (50 µg de d-RBD+ Al). Este candidato, en el momento de la decisión de usarlo como dosis de refuerzo, se encontraba en evaluación en el ensayo clínico SOBERANA01A, y tenía demostrada la seguridad en esquema de tres dosis.<sup>37</sup>

## **9.2. Discusión del diseño del estudio**

Dado que el producto en investigación se encuentra en la primera etapa de desarrollo clínico, se realizó un diseño de fases tempranas (en este caso Fase I) avalado por los resultados preclínicos con el objetivo principal de evaluar la seguridad del candidato vacunal.

Se conoce que en las etapas iniciales de desarrollo clínico no se requiere enmascaramiento. Aunque las autoridades han consensado que hacerlo favorece la interpretación de los datos preliminares de seguridad, cuando no se dispone de información de seguridad que justifique la aleatorización y enmascaramiento es conveniente y típico en esta etapa, la realización de diseños abiertos y secuenciales de escalado de dosis, basados en criterios de seguridad; tal como se realizó en el actual estudio clínico.

A esto se suma que los diseños adaptativos durante la fase exploratoria de evaluación de los fármacos son un tipo de diseño aprobado y promovido por las agencias reguladoras internacionales. Este tipo de diseño ha mostrado ventajas sobre los diseños convencionales en la duración entre las fases de desarrollo, en la obtención de mayor número de aprobaciones expeditas, facilidad para explorar un mayor número de dosis, esquemas y combinaciones de tratamientos, refinamiento en la selección de dosis y subpoblaciones dianas a evaluar en las etapas posteriores de desarrollo. Estas ventajas se han explotado durante la pandemia de COVID-19 para apoyar estrategias aceleradas de tratamiento o del desarrollo de vacunas contra el virus SARS-CoV-2; lo que puede incidir en la obtención de registros sanitarios de una forma más rápida.<sup>38,39,40</sup> Este proceder ya se ha documentado en la literatura científica y ha permitido disponer más temprano de alternativas terapéuticas eficaces en otras áreas médicas.<sup>41,42,43</sup>

El diseño propuesto permite evaluar de forma iterativa un criterio de parada por toxicidad inadmisibles, cerrando el grupo donde se satisfaga dicha condición. Esto eleva el estándar ético frente al sujeto en investigación de modo que se pueda detener la inclusión sin que sea necesario exponer a la totalidad de los individuos previstos. Para los protocolos con diseños adaptativos, se sugiere que se incluyan criterios pre-especificados donde se puedan cerrar regímenes con insuficiente seguridad o efecto.

Una de las vacunas chinas anti-SARS-CoV-2 (ZF2001), también está basada en un dímero de RBD (aminoácidos 319-537) en tándem, manufacturada como formulación líquida con hidróxido de aluminio como adyuvante. El estudio fase I de esta vacuna evaluó tres grupos, para recibir tres dosis de 25 µg o 50 µg, aleatorizado a doble ciegas, controlado con placebo, mostró títulos neutralizantes entre 94,5 y 102,5 para la fortaleza de 25 µg en los ensayos fase I fase II, respectivamente. También se observó inducción de respuesta Th1 y Th2.<sup>28</sup> Aunque el diseño no se

corresponde con exactitud al del presente estudio, muestra varios puntos comunes como es el tipo de vacuna y la evaluación de dos dosis que apoyan la propuesta del diseño planteado.

La información resultante de los análisis derivados de este ensayo clínico, podrá contribuir ante la autoridad reguladora, para sustentar continuidad del desarrollo del candidato a otras etapas de evaluación clínica.

### **9.3. Selección de la población de estudio**

La población escogida para realizar el estudio estuvo formada por sujetos masculinos o femeninos, aparentemente sanos de 19 a 59 años de edad con nacionalidad cubana que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión que se relacionan a continuación.

#### **9.3.1 Criterios de inclusión.**

1. Sujetos que otorgaron por escrito su consentimiento informado de participación en el estudio.
2. Sujetos con edad comprendida entre 19 y 59 años.
3. Mujeres que en edad fértil que usaron métodos anticonceptivos seguros durante el estudio.
4. Examen físico general, regional y por aparatos: normal o sin alteraciones clínicamente significativas.
5. Resultados de laboratorio dentro del rango de valores de referencia o fuera de los mismos pero clínicamente no significativas.

#### **9.3.2. Criterios de exclusión.**

1. Sujetos con enfermedad febril o infecciosa aguda en los siete días previos a la administración de la vacuna o en el momento de su aplicación.
2. Sujetos con tratamiento con antimicrobianos en los siete días previos a la administración de la vacuna.
3. Sujetos con insuficiencia ponderal ( $IMC < 18,5$ ) y obesidad ( $IMC \geq 30,0$ )
4. Sujetos con enfermedades crónicas no transmisibles no controladas según criterios clínicos o de laboratorio (Ej. asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, enfermedades del tiroides, cardiopatía isquémica, hipertensión

arterial, enfermedad psiquiátrica a nivel psicótico, neurológicas, del sistema hemolinfopoyético).

5. Sujetos con enfermedad del sistema inmune congénita o adquirida.
6. Sujetos con antecedentes de enfermedad neoplásica no resuelta.
7. Sujetos con antecedentes personales de insuficiencia hepática o renal.
8. Sujetos con antecedentes de abuso de sustancias tóxicas durante los últimos 30 días o enfermedad adictiva a sustancias tóxicas, excepto la abstinencia y tabaquismo.
9. Sujetos con facultades mentales disminuidas para la toma de decisiones.
10. Sujetos con antecedentes de enfermedad alérgica severa (shock anafiláctico, edema angioneurótico, edema de la glotis, urticaria severa).
11. Sujetos con antecedentes de hipersensibilidad al tiomersal o a algunos de los componentes de la formulación.
12. Sujetos con antecedentes de SARS y COVID-19 que cumplieran los criterios siguientes:
  - a) Historia previa o actual de infección por SARS-CoV-2.
  - b) Estar declarado en la categoría de contacto o sospechoso en el momento de la inclusión.
  - c) Sujeto con test positivo de Ac. anti-SARS-CoV-2.
  - d) Sujeto con PCR positivo en el momento de la inclusión.
13. Participación en otro ensayo clínico en los últimos 3 meses.
14. Aplicación de vacunas que contengan anatoxina tetánica en los últimos tres meses.
15. Aplicación de otras vacunas en los últimos 30 días.
16. Tratamiento con inmunomoduladores en los últimos 30 días, considerando esteroides (excepto tópicos e inhalados), citostáticos, interferón, inmoferón, factor de transferencia, Ac. monoclonal, biomodulina T, cualquier ganmaglobulina, levamisol, HeberFERON, timosina) u otros fármacos con acción inmunomoduladoras. Además, las personas que por su enfermedad de base requieran tratamiento inmunomodulador durante el desarrollo del estudio.
17. Transfusión de sangre o hemoderivados en los últimos tres meses.
18. Sujetos con dificultades para asistir a las consultas de seguimiento previstas.
19. Esplenectomía o disfunción esplénica.

20. Embarazo, puerperio o lactancia.
21. Sujetos con tatuajes en región deltoidea en ambos brazos.
22. Sujetos con resultados positivos a las determinaciones de VIH, antígeno de superficie de hepatitis B, Ac. contra hepatitis C y serología VDRL.

### **9.3.3 Retirada de los sujetos de la terapia o de la evaluación**

No se precisaron en el protocolo criterios de salida del estudio. Se predefinió que los sujetos que interrumpieran el tratamiento formarían parte del estudio y serían tomados en cuenta al analizar los datos finales por ITT.

No obstante, la interrupción del tratamiento consideró la ocurrencia de alguna de las circunstancias siguientes:

1. Abandono voluntario.
2. Aparición de EAG con relación de causalidad.
3. Aparición de los criterios de exclusión 9; 10; 12-19.
4. Sujeto que en cualquier momento del estudio fuera PCR positivo a SARS-CoV-2.
5. Decisión del investigador clínico (en consulta con el investigador principal del estudio).
6. Fallecimiento del sujeto.

## **9.4.Tratamientos**

### **9.4.1. Tratamientos administrados**

Se contemplaron dos grupos de tratamientos que recibieron el candidato vacunal FINLAY-FR-2 de fortalezas diferentes:

- Grupo experimental 1: 15 µg de RBD-TT
- Grupo experimental 2: 25 µg de RBD-TT

Los sujetos de cada grupo recibieron dos dosis de cada una de las fortalezas designadas. Después, recibieron una tercera dosis de refuerzo con la fortaleza previamente asignada o con el candidato FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+Al) entre 45-60 días) posteriores a la segunda dosis del candidato FINLAY-FR-2.

Tratamientos administrados: FINLAY-FR-2 y FINLAY-FR-1A.

Número de dosis total del estudio: tres.

Esquema de dosificación: cada 28 días.

Vía de administración: intramuscular en la región del deltoides; se alternaron los brazos entre una y otra aplicación.

Volumen a inyectar: 0.5 mL.

#### 9.4.2. Identidad del producto en investigación

El candidato vacunal FINLAY-FR-2 es una suspensión inyectable, se presenta en bulbo 2R, unidosis, que contiene un volumen de 0,7 mL a vacunar 0,5 mL. La composición del producto incluyendo sustancias auxiliares, expresadas por unidad posológica se detallan en la **Tabla 4**.

**Tabla 4. Composición del candidato vacunal FINLAY-FR-2 por cada dosis (0,5 mL)**

Nombre del componente	Cantidad	Función	Referencia de calidad
<b>RBD-TT</b>	<b>15 µg o 25 µg</b>	Ingrediente activo	Especificaciones del fabricante
Gel de hidróxido de aluminio	0.5 mg	Adyuvante	PhEur
Tiomersal	0.05 mg	Preservo	
Cloruro de sodio	4.25 mg	Isotonicidad	
Hidrógeno fosfato de disodio	0.03 mg	Tampón	
Dihidrógeno fosfato de sodio	0.02 mg	Tampón	
Agua para inyección c.s.p	0.5 mL	Solvente	

El candidato vacunal FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+ Al) es una suspensión inyectable, se presenta en bulbo 2R, unidosis, para uso simple, con retapa de color rosado que contiene un volumen de 0.7 mL, a vacunar 0.5 mL. La composición del producto incluyendo sustancias auxiliares, expresadas por unidad posológica se detallan en la **Tabla 5**.

**Tabla 5. Composición del candidato vacunal FINLAY-FR-1 por cada dosis (0,5 mL)**

Nombre del componente	Cantidad	Función	Referencia de calidad
<b>Dímero del dominio de unión al receptor ACE2 (RBD) de la proteína S1</b>	<b>50 µg</b>	Ingrediente activo	Especificaciones del fabricante
Gel de hidróxido de aluminio	1250 µg	Adyuvante	PhEur
Tiomersal	0.05 mg	Preservo	
Cloruro de sodio	4.25 mg	Isotonicidad	
Hidrógeno fosfato de disodio	0.03 mg	Tampón	
Dihidrógeno fosfato de sodio	0.02 mg	Tampón	

Nombre del componente	Cantidad	Función	Referencia de calidad
Agua para inyección c.s.p	0.5 mL	Solvente	

Los bulbos para el estudio se embalaron en estuches con capacidad para 20 bulbos y se conservaron a una temperatura de 2 a 8 °C. Siempre se acompañó del certificado de liberación del lote emitido por la Dirección de Aseguramiento de la Calidad según lo establecido en el Sistema de Calidad del IFV.

En la investigación se usaron varios lotes del producto. Los lotes del candidato vacunal FINLAY-FR-2 fueron EC-CVRBDC-2001 (fortaleza de 15 µg) y EC-CVRBDC-2002 (fortaleza de 25 µg), El lote empleado del candidato FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+ Al) fue el EC-CVRBDD-2008 para los sujetos de ambos grupos que se aleatorizaron para recibir este candidato como dosis de refuerzo.

Una lista con la relación de los lotes que recibió cada sujeto en el estudio se presenta en el **Apéndice 16.1.6.**

#### **9.4.3. Métodos de asignación de los sujetos a los grupos de tratamiento.**

El estudio no fue aleatorizado ya que la asignación de los sujetos a los grupos de tratamiento (FINLAY-FR-2 15 µg o FINLAY-FR-2 25 µg) se realizó de forma consecutiva, secuencial y centralizada. Sin embargo, con el objetivo de evaluar el impacto del tipo de dosis de refuerzo, para la asignación de la tercera dosis, se planificó realizar dentro de cada grupo, una aleatorización estratificada según presencia de Ac. neutralizantes para recibir o la misma formulación previamente recibida en las dosis precedentes, o el candidato FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+Al), con el objetivo de garantizar en cada subgrupo de respuesta, similar distribución de ambas dosis de refuerzo. En la práctica, para el grupo de 15 µg no estaban disponibles todos los datos de neutralización; por tanto, se realizó la aleatorización estratificada según neutralización molecular o ID<sub>50</sub>. En el grupo de 25 µg se realizó tal como estaba previsto en función de la respuesta de Ac. neutralizantes, con la excepción de cuatro sujetos en que no se contaba con la determinación de neutralización viral en el momento de la aleatorización y fueron considerados bajo el mismo criterio que la dosis de 15 µg con los datos disponibles de ID<sub>50</sub>.

Una descripción detallada del método de aleatorización y la lista con el código de identificación que recibió cada sujeto incluido en el estudio se presenta en el **Apéndice 16.1.7 Esquema de aleatorización y códigos**.

#### **9.4.4. Selección de las dosis en el estudio**

En el ensayo clínico se planteó evaluar dos fortalezas del candidato vacunal FINLAY-FR-2 (15 y 25 µg/dosis) en un esquema de dos dosis (0-28 días). Esta propuesta se sustentó sobre la base de los resultados de estudios preclínicos que evaluaron los esquemas propuestos para el estudio clínico, con lotes experimentales y lotes realizados bajo el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufacturas (BPM), que demostraron buenos resultados, tanto para seguridad como inmunogenicidad.<sup>35</sup>

Para la selección de dosis y esquema de inmunización se tuvo en cuenta además, la información del estado del arte respecto a los estudios clínicos que utilizan RBD como inmunógeno vacunal, que han evaluado fortalezas entre 5 y 50 µg/dosis, en esquemas de 0-21; 0-28 y 0-30 días. Es decir, tanto la selección de dosis como el esquema de inmunización, se encuentran dentro del rango evaluado por otros candidatos vacunales similares.<sup>28</sup>

Durante la ejecución del estudio se publicaron nuevas evidencias de que algunos de los candidatos que se encuentran en similares etapas de desarrollo y con una plataforma de subunidades han añadido una tercera dosis que incrementa significativamente tanto la seroconversión como la MGT de los Ac. IgG anti-RBD y neutralizantes excediendo la magnitud de las muestras de convalecientes y cubriendo entre un 93-100% de seroconversión de Ac. neutralizantes. Estos hallazgos sustentaron la racionalidad de administrar una tercera dosis posterior a los 56 días de la primera dosis del candidato vacunal. La formulación o candidato FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+ Al) que tiene el RBD como antígeno vacunal pero basado en una plataforma de vesícula de membrana externa de *N. meningitidis* (MVE), ha demostrado seguridad en el ensayo clínico SOBERANA01A, sin que se hayan observado EAG relacionados con la administración de esta formulación.<sup>28,44</sup>

Los estudios toxicológicos preclínicos realizados en ratas también, demostraron la seguridad de la dosis total RBD que se propone en este esquema de inmunización al no observar signos de

toxicidad en los animales y ser bien tolerado. La información correspondiente forma parte de la documentación entregada a la entidad reguladora cubana CECMED.

#### **9.4.5. Selección y momento de la dosis para cada sujeto.**

Para la selección de la dosis del producto en investigación a recibir cada sujeto se realizó una asignación de forma consecutiva y centralizada, comenzando con la formulación FINLAY-FR-2 de fortaleza más baja (15 µg de RBD conjugado a TT), siendo la evaluación del criterio de seguridad el paso hacia la siguiente formulación de mayor fortaleza (25 µg de RBD conjugado a TT).

El estudio definió tres momentos de inmunización con dosis fijas de los candidatos vacunales a evaluar y un esquema de inmunización cada 28 días. Las dos primeras dosis se realizaron con el candidato vacunal FINLAY-FR-2 en dosis de 15 µg o 25 µg de RBD conjugado a TT, según el grupo de tratamiento al que se asignó cada sujeto, a un intervalo prefijado de 28 días entre la primera y la segunda inmunización.

La tercera dosis se administró entre 45-60 días posteriores a la segunda dosis de inmunización. El sujeto pudo recibir el candidato vacunal FINLAY-FR-1A a una dosis de 50 µg de d-RBD+ Al o la misma fortaleza del candidato vacunal FINLAY-FR-2 al cual estaba asignado con anterioridad. Dentro de cada grupo se realizó una aleatorización estratificada según los resultados de la neutralización molecular o ID<sub>50</sub> a los 56 días de la primera inmunización.

En el protocolo de investigación no se estableció el momento del día en que se debió realizar la dosificación del sujeto.

#### **9.4.6. Cegamiento**

No procede. Se trata de un diseño abierto.

#### **9.4.7. Terapia previa y concomitante**

El protocolo se diseñó para sujetos aparentemente sanos o con enfermedades crónicas controladas; por lo que se permitió el uso previo de medicación específica para tratar la enfermedad de base, excepto la administración de medicamentos inmunomoduladores, que si podían puede afectar el resultado del estudio. En caso de que el uso de estos fuera necesario entre dosis, se consideró como criterio de interrupción o si era posterior a la última dosis del esquema asignado, se anotaría todos

los detalles del tratamiento en la historia clínica y se tendría en cuenta en el análisis posterior de la magnitud de la respuesta.

La información relacionada con el uso de cualquier medicamento usado quedó recogida en el Modelo de Tratamiento Concomitante del CRD de cada sujeto. Este modelo incluyó además del motivo del tratamiento, la frecuencia, dosis, y tiempo de uso.

#### **9.4.8. Cumplimiento del tratamiento**

Para asegurar y documentar el cumplimiento del tratamiento, se estableció que el producto en investigación fuese aplicado por el personal de enfermería en presencia del investigador clínico siguiendo el procedimiento descrito en el protocolo. El cumplimiento del tratamiento quedó registrado en el Registro de cumplimiento del tratamiento, en la historia clínica de cada sujeto, así como en el Modelo creado a tales efectos en el CRD.

En el Registro de cumplimiento del tratamiento se documentó el código del sujeto, la fortaleza de la formulación aplicada, fecha y hora de la vacunación, volumen aplicado, brazo puncionado y la firma del sujeto como constancia de que recibió la vacuna. Cada sujeto incluido se identificó durante todo el estudio con un código conformado por un número de dos cifras y las iniciales ST (SOBERANA 02): Ej: 01-ST.

Una vez concluida la vacunación los bulbos utilizados se depositaron en el estuche de embalaje. Posterior al inventario entre el personal que llevó a cabo la vacunación en el sitio clínico y el Responsable del Manejo del Producto en Investigación del IFV, el estuche se selló con una etiqueta de producto utilizado. Este proceder permitió establecer una contabilidad completa de los suministros entregados.

### **9.5. Variables de seguridad y eficacia**

#### **9.5.1. Mediciones de seguridad y eficacia y diagrama de flujo**

El estudio previó la evaluación de la seguridad (reactogenicidad) del candidato vacunal como variable principal. Para la evaluación del efecto se tuvo en cuenta la inmunogenicidad.

En la **Tabla 6** se muestra un resumen de la frecuencia y el momento de medición para los parámetros y variables que tributaron a la evaluación de seguridad y efecto del candidato vacunal en estudio. También se resumen las visitas realizadas.

**Tabla 6. Distribución de actividades en el estudio SOBERANA 02)**

Actividades	D -5 Eval. inicial	D -4	D -3	D 0	3 h	D 1	D 2	D 3	D 7	D 14	D 21	D 28	3 h	D 29	D 30	D 31	D 35	D 42	D 49	D 56	D 70	D 84
Consulta presencial	x		x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x
Consulta no presencial		x									x								x			
Interrogatorio	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Examen físico	x			x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x
Toma de muestra de sangre	x									x		x						x		x	x	x
Laboratorio clínico	x																			x	x	x
Laboratorio de inmunología	x									x		x						x		x	x	x
Toma de muestra PCR			x									x										
Test rápido embarazo	x		x									x										
Criterios de selección	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Vacunación				x								x										
EA solicitados				x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x					
EA no solicitados				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
EAG				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

### Evaluación de la reactogenicidad (variable de seguridad del estudio)

- **Variables independientes:** Edad, Color de la piel, Sexo, Tratamiento asignado
- **Variables dependientes:** Cada uno de los EA que puedan presentarse en el estudio. Se definió para cada evento presentado: tiempo de aparición, duración, intensidad, gravedad y desenlace como se describe en la **Tabla 7**.

**Tabla 7. Descripción de las variables relacionadas con la seguridad**

Variable	Tipo	Criterios	Evaluación
Descripción del EA solicitado	Nominal	Cualquier signo o síntoma que aparezca después de la vacunación y hasta 7 días que esté declarado como EA solicitados	Número, Porcentaje
Descripción del EA no solicitado	Nominal	Cualquier signo o síntoma que aparezca después de la vacunación y antes de 28 días, que no esté dentro de los EA solicitados.	Número, Porcentaje
Duración del EA	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 24 horas</li> <li>• &gt; 24-≤ 48 horas</li> <li>• &gt; 48-≤ 72 horas</li> <li>• Más de 72 horas</li> </ul>	Número, Porcentaje
Aparición del EA	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 60 minutos</li> <li>• ≤ 24 horas</li> <li>• &gt; 24-≤ 48 horas</li> <li>• &gt; 48-≤ 72 horas</li> <li>• Más de 72 horas</li> </ul>	Número, Porcentaje
Intensidad del EA	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado 1 o Leve</li> <li>• Grado 2 o Moderada</li> <li>• Grado 3 o Severa</li> </ul>	Número, Porcentaje
Gravedad del EA	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grave</li> <li>• No grave</li> </ul>	Número, Porcentaje
Resultado del EA	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuperado</li> <li>• Recuperado con secuelas</li> <li>• Persiste</li> <li>• Muerte</li> <li>• Desconocido</li> </ul>	Número, Porcentaje
Relación de causalidad	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asociación causal consistente con la vacunación</li> <li>• Indeterminado</li> <li>• Asociación causal inconsistente con la vacunación</li> <li>• No clasificable</li> </ul>	Número, Porcentaje

Los términos y definiciones utilizadas para la evaluación de cada parámetro se describen y detallan a continuación:

- **Eventos adversos solicitados**

Los EA solicitados incluyeron un grupo de EA locales y sistémicos que han sido informados con mayor frecuencia en vacunas de composición similar a la vacuna bajo investigación. Estos se vigilaron de forma activa durante los siete primeros días posteriores a la vacunación, fueron registrados diariamente por el sujeto en el Diario de Eventos Adversos, y posteriormente descritos en la historia clínica por parte del médico. En la **Tabla 8** se especifican los EA solicitados locales previamente determinados con su definición e intensidad.

**Tabla 8. Eventos adversos solicitados locales, definición e intensidad**

Evento adverso	Definición	Intensidad		
		Leve	Moderada	Severa
Dolor en el sitio de la inyección	Sensación no placentera asociada con un daño potencial del tejido que ocurre en el sitio de la inyección	Dolor al tacto	Dolor al mover la extremidad	Dolor espontáneo, impide la realización de las actividades cotidianas
Eritema	Enrojecimiento que circunda la zona de la inyección, que desaparece a la vitro presión y reaparece con el cese de la misma	>0 a<2.5 cm	≥2.5 y<5 cm	≥5 cm
Aumento de volumen	Aumento en tamaño o volumen en el sitio de la inyección, típicamente causado por infiltración de líquido en el tejido. Puede abarcar el miembro completo en casos severos. Generalmente es suave al tacto, aunque en algunos casos puede ser firme en dependencia del espacio disponible para el líquido. El edema puede estar acompañado por eritema y sensibilidad (clásicos de una reacción inflamatoria).	>0 a<2.5 cm	≥2.5 y<5 cm	≥5 cm
Induración	Endurecimiento patológico del tejido en el sitio de la inyección, firme a la palpación, de bordes definidos, incluye dermis, epidermis, tejido subcutáneo,	>0 a<2.5 cm	≥2.5 y<5 cm	≥5 cm

Evento adverso	Definición	Intensidad		
		Leve	Moderada	Severa
	adiposo y músculo, puede existir independiente o concomitantemente con otras reacciones locales. Para describirlo es necesario tocarlo y sentirlo, no a la observación, tiene la forma plana a diferencia del nódulo que es redondo			
Calor local	Calor en el sitio de la vacunación	Calor local que circunda la zona de la inyección, suficientemente ligero como para que el sujeto no necesite medicación	Calor local que se extiende a toda la región deltoidea, que necesita medidas antitérmicas locales	Calor que se extiende a toda la región del brazo, acompañado de otros signos flogísticos y necesita medicación

Respecto al registro de los EA solicitados locales:

Si un sujeto presentó varios signos y síntomas que se consideraron como parte de un diagnóstico único (absceso, celulitis), no se reportaron los signos y síntomas por separado. Para la identificación de los EA locales se usó el algoritmo que muestra la **Figura 3**.



- **Eventos adversos sistémicos**

Durante los primeros siete días se solicitaron los posibles EA sistémicos que se relacionan en la **Tabla 9**. Los sujetos vacunados anotaron en el Diario de Eventos Adversos los EA sistémicos presentados.

**Tabla 9. Eventos adversos solicitados sistémicos, definición e intensidad**

Evento adverso	Definición	Intensidad		
		Leve	Moderada	Severa
Fiebre*	Aumento de origen endógeno de la temperatura corporal hasta una temperatura, observada en al menos una medición, igual o superior a 38 °C. Se tomará la temperatura axilar	$\geq 38.0$ °C a $\leq 39.0$ °C	$> 39.0$ °C a $40.0$ °C	$> 40$ °C
Malestar general	Trastorno caracterizado por una sensación de incomodidad o malestar general, una sensación de mal humor	Inquietud o falta de bienestar, bien tolerado por el sujeto	Inquietud o falta de bienestar que interfiere la realización de actividades cotidianas	Inquietud o falta de bienestar que impide la realización de actividades diarias
Rash	Erupción cutánea caracterizada por la presencia de máculas o pápulas delimitadas o ambas	Presencia de máculas o pápulas que cubren menos del 10% de la superficie corporal	Presencia de máculas o pápulas que cubren entre el 10 y 30% de la superficie corporal	Presencia de máculas o pápulas que cubren más del 30% de la superficie corporal

\* **Nota aclaratoria:** Se anotará la temperatura entre 37 y 37.9 °C (Febrícula) en la historia clínica, pero al no considerarse EA, no se registrará en el CRD.

- **Evaluación de los eventos adversos no solicitados**

Todos los EA que ocurrieron después de la vacunación y hasta los 28 días posteriores a esta se registraron, por el sujeto o familiares, en el Diario de Eventos Adversos y posteriormente se describieron y evaluaron por el médico en la historia clínica y CRD.

La intensidad de cada uno de los EA no solicitados se evaluó de acuerdo con los criterios siguientes:

- |                   |   |
|-------------------|---|
| Grado 1: Leve     | EA que es fácilmente tolerado por el sujeto, causando el mínimo de molestias y que no interfiere sus actividades cotidianas |
| Grado 2: Moderado | EA que es suficientemente molesto como para interferir las actividades cotidianas normales                                  |
| Grado 3: Severo   | EA que impide las actividades cotidianas  |

Se utilizaron las definiciones de caso de la Brighton Collaboration, y el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 5.0.

#### **9.5.2. Idoneidad de las mediciones.**

Tanto la evaluación de la seguridad como del efecto del candidato vacunal se realizaron según las mediciones estándar descritas en el ámbito científico. Para evaluar la seguridad se monitoreó la incidencia de los EA, hallazgos de laboratorio y signos vitales. Para la clasificación de estos EA, se siguieron las definiciones de caso de la Brighton Collaboration, y los criterios CTCAE (v5.0) del Instituto Nacional de Cáncer de EUA para medir la seguridad de los productos en investigación.

Dado que no existe un subrogado de protección para la evaluación de los candidatos vacunales contra COVID-19, la respuesta al tratamiento en los sujetos vacunados comprendió la evaluación integral de la inmunogenicidad, definida sobre la experiencia de los otros candidatos vacunales que están en la clínica.<sup>8,20,21,23,28</sup> Las determinaciones inmunológicas permitieron realizar las valoraciones correspondientes y sacar las conclusiones necesarias en torno a la inmunogenicidad.

### 9.5.3. Variables de eficacia primaria

#### Evaluación de la inmunogenicidad

- **Variables independientes:** Edad, Raza, Sexo, Tratamiento asignado
- **Variables dependientes:** Variables inmunológicas, ver **Tabla 10**.

**Tabla 10. Descripción de las variables relacionadas con la inmunogenicidad**

Variable	Tipo	Criterios	Evaluación
Título de Ac. IgG específicos anti- RBD	Cuantitativa Continua	Título de Ac. IgG  Proporción de sujetos con seroconversión (Definido como el incremento en cuatro veces del título de Ac. IgG anti-RBD respecto a los valores basales, determinado por ELISA)	Media Geométrica del título de Ac. anti- RBD (IC 95%)  Número, porcentaje, IC 95%
Título de Ac. neutralizantes	Cuantitativa Continua	Título de Ac. neutralizantes, determinado por ensayo de neutralización.	Media Geométrica del título de Ac. neutralizantes (IC 95%) Correlación entre el título de Ac. anti- RBD y el título de Ac. neutralizantes
Porcentaje de inhibición de ACE2	Cuantitativa Continua	Porcentaje de inhibición de la interacción ACE2-RBD en un rango de dilución entre 50 y 400	Mediana (IC 95%) Correlación respecto a: Título de Ac. anti- RBD Título de Ac. neutralizantes
Concentración de Ac. IgG específicos anti- RBD	Cuantitativa Continua	Concentración de Ac. IgG  Proporción de sujetos con seroconversión (definido como el incremento en cuatro veces de la concentración de Ac. IgG anti-RBD respecto a los valores basales, determinado por ELISA)	Mediana (IC 95%) Correlación respecto a: Título de Ac. anti- RBD, título de Ac. neutralizantes, % de inhibición de ACE2  Número, porcentaje, IC 95%

**Evaluación de la respuesta de células T:** Capacidad del candidato vacunal de inducir respuesta de células T específicas contra el virus SARS-CoV-2. Se evaluó después de la segunda dosis y se consideró un individuo como respondedor si su valor de respuesta fue superior al mayor valor de los voluntarios sanos.

#### **9.5.4. Mediciones de la concentración del medicamento**

No procede.

#### **9.6. Datos de aseguramiento de la calidad**

El IFV condujo el estudio con la participación del CENCEC, contratado como empresa independiente de investigación clínica (CRO). Los procedimientos utilizados se realizaron con el objetivo de garantizar el cumplimiento de las BPC, y de las regulaciones para el desarrollo de investigaciones clínicas, verificar la adherencia al protocolo, el proceso de obtención del CI, las evoluciones médicas y de enfermería en la historia clínica, la actualización de la carpeta, así como el completamiento adecuado de los CRD y los registros del ensayo clínico.

El monitoreo en el sitio clínico se realizó por el asistente de investigación clínica (AIC) y/o gerente del proyecto (GP) del CENCEC con frecuencia semanal hasta el día 56 (ocho visitas de control de calidad) y luego con frecuencia quincenal hasta el día 84 (dos visitas de control de calidad). Una vez finalizado el seguimiento a los sujetos se realizaron actividades posteriores de control de la calidad para el monitoreo (cuatro visitas) a los resultados inmunológicos, recibidos en el sitio escalonadamente, según fueron procesados por los laboratorios correspondientes. Se verificó la trazabilidad de la información recogida en los CRD con la información en las historias clínicas y en los registros primarios del sitio clínico, además de realizar el inventario del producto en investigación, verificar las condiciones de almacenamiento y recolectar los modelos de los CRD.

El procesamiento de las muestras por los laboratorios externos fue a partir de un número de muestra de cuatro dígitos sin conocer la identidad del sujeto. A estos laboratorios también se le realizaron visitas de control de calidad mensualmente durante los seis meses que duró el estudio, según generación de los datos.

El llenado de los CRD se efectuó por los investigadores clínicos que formaron parte del equipo de investigación en el sitio, a partir de la información primaria disponible en la historia clínica de

cada sujeto. El investigador responsable del sitio tuvo a su cargo verificar la calidad y fidelidad de la información recogida en los CRD.

La base de datos se generó en el sistema de gestión de datos clínicos OpenClinica Community Edition versión 3.3, por el Administrador de Datos, designado como responsable del manejo de datos electrónico del ensayo. Se crearon los cuadernos de recogida de datos electrónicos, con sus respectivas reglas de validación, para cada momento de seguimiento. Tras la recolección de los modelos, se realizó la entrada de datos, por los operadores de datos, previamente capacitados. Luego se depuraron, utilizando el paquete pandas, desarrollado en el lenguaje de programación Python versión 3.8, generándose los listados necesarios para su posterior análisis por el estadístico del estudio. Este proceso concluyó cuando la base de datos estuvo libre de errores. Tras la culminación del proceso de depuración de los datos, se entregó una copia digital, en formato .xlsx, para que fuera exportada a SPSS, para el procesamiento estadístico de los datos. El manejo de datos y el procesamiento estadístico se realizó en el IFV.

El promotor, operando independientemente de los monitores del ensayo, con el objetivo de evaluar la adecuación y asegurar el cumplimiento de los procedimientos de control de la calidad realizó una auditoría externa de BPC en el sitio clínico de investigación, previa al inicio del ensayo clínico el 9 de noviembre de 2020. Por otra parte, la Unidad de Aseguramiento de la calidad del CENCEC luego de finalizado el periodo de seguimiento del ensayo, realizó una auditoría el 28 de abril de 2021.

Adicionalmente, la autoridad reguladora cubana (CECMED) realizó una inspección, efectuada del 12 al 13 de noviembre de 2020 en la Clínica 1, Unidad de Atención de Salud. En la inspección se evidenció el cumplimiento de BPC y el dominio de la actividad que realizaron todos los participantes en el ensayo clínico. El certificado de inspección se adjunta en el Apéndice 16.1.8.

Cada uno de los exámenes planificados se llevó a cabo en un solo sitio según lo planificado en el protocolo del ensayo y responsabilidades descritas en el **acápito 6 b. Otras personas e instituciones relacionadas con el estudio**

**Lista de sitios participantes.** Por lo tanto, no fue necesario realizar métodos de estandarización inter-laboratorio, cada sitio usó sus procedimientos normalizados de trabajo.

## **9.7. Métodos estadísticos planificados en el protocolo y determinación del tamaño muestral**

### **9.7.1. Planes de análisis y estadístico**

Se planificó en el protocolo distinguir tres poblaciones:

- ✓ “Por protocolo” (PP): definido como los individuos que hayan sido incluidos, que cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, que hayan recibido las 2 dosis consideradas, en los que se disponga de la valoración de la variable principal y que no hayan sufrido ninguna desviación mayor al protocolo. Los individuos serían considerados en el grupo donde fueron asignados.
- ✓ “Intención de tratar” (ITT): Todos los individuos incluidos y que hayan recibido al menos una dosis de tratamiento, con independencia de:
  - la adherencia o no a los criterios de entrada,
  - el tratamiento que realmente recibieron,
  - el abandono del tratamiento,
  - las desviaciones del protocolo.

Los individuos serían considerados en el grupo donde fueron asignados. En esta población se planificó analizar las variables de seguridad y dentro de las variables de eficacia, las evaluaciones inmunológicas (Ac. específicos y Ac. neutralizantes).

- ✓ “Población de Seguridad”: Todos los individuos que recibieran al menos 1 dosis.

Los individuos serían considerados en el grupo donde fueron tratados.

#### **Análisis exploratorio.**

Verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

Con todas las variables involucradas (de control, principales y secundarias), estimar en cada grupo:

- en caso de las variables cuantitativas, las medidas de tendencia central y dispersión: número de observaciones disponibles, media, mediana, desviación estándar, mínimo, máximo, rango intercuartílico, percentiles 25 y 75.
- en el caso de las variables cualitativas, las distribuciones de frecuencias.

Analizar las interrupciones a través de las distribuciones de frecuencia por grupo de tratamiento y hacer listados por causas.

**Análisis confirmatorio.**

**EA: Perfil de seguridad y reactogenicidad**

En cada brazo:

(EA):

- ✓ Estimar la frecuencia de individuos con EAG relacionados con la administración de la vacuna y se calculará el Intervalo de Confianza al 95 % correspondiente. En caso de que la frecuencia sea muy baja o muy alta, se estimará el intervalo de confianza usando el enfoque bayesiano.
- ✓ Estimar la frecuencia de individuos con cada EA.
- ✓ Calcular las distribuciones de frecuencias de cada tipo de evento reportado (en caso necesario se recodificarán entidades comunes). Similar análisis se hará con la intensidad, la duración, gravedad, resultado y relación de causalidad.
- ✓ Evaluar de manera iterativa el criterio de parada por toxicidad inadmisibles (superior al 5% con elevada probabilidad, bajo el siguiente procedimiento:

a) Asumir función de densidad a priori no informativas B(1,1):

$$beta(u; a, b) = \frac{u^{a-1}(1-u)^{b-1}}{B(a, b)}, \quad 0 < u < 1, \quad B(a, b) : \text{función beta}$$

b) Estimar la probabilidad de toxicidad y efecto temprano según el Teorema de Bayes:

$$P[\text{toxicidad}] = Beta(a + EAg_{jm}; b + m - EAg_{jm}),$$

dónde:

EAg<sub>jm</sub>: # de sujetos con EAG y relación de causalidad consistente con la vacunación

c) Calcular la probabilidad de toxicidad inadmisibles:

$$P[Tox_{inadmisibles}] = P[\text{toxicidad}_j > 0.05 / X_{j,m}] = 1 - \int_0^{0.05} beta(u; a + EAg_{j,m}, b + m - EAg_{j,m}) du$$

d) Evaluar el criterio de decisión (Fig.2)

- Si  $P[Tox_{inadmisible}] > 0.90$  luego de la primera dosis de la Fortaleza menor no se completaría el esquema, ni se escala a la fortaleza superior. Concluye el estudio.
- Si  $P[Tox_{inadmisible}] > 0.90$  luego de la primera dosis de la Fortaleza mayor, no se completaría el esquema.
- Si  $P[Tox_{inadmisible}] > 0.90$  luego de la segunda dosis de la Fortaleza menor, no se aplicaría segunda dosis de la fortaleza mayor. Concluye el estudio.

#### Exámenes de laboratorio:

- Realizar análisis pareados inicio-final en cada grupo (prueba t de Student para muestras dependientes o prueba de Wilcoxon), dependiendo del supuesto de aproximación de los datos por una distribución normal.
- Presentar gráficos que muestren la evolución de los valores de tendencia central y dispersión.

#### **Evaluación inmunológica**

En cada brazo y según tipo de dosis de refuerzo recibida:

Seroconversión según título de Ac. IgG anti-RBD y según concentración de Ac. IgG anti-RBD a los 28 días de la última dosis:

- Estimar el Intervalo de confianza para la proporción de sujetos con respuesta inmunológica (seroconversión mayor o igual a cuatro veces la determinación inicial para el título de Ac.).
- Calcular la probabilidad de que la respuesta inmunológica sea inferior del 30%:
  - a) Asumir función de densidad a priori no informativas  $B(1,1)$ :

$$beta(u; a, b) = \frac{u^{a-1} (1-u)^{b-1}}{B(a, b)}, \quad 0 < u < 1, \quad B(a, b): \text{función beta}$$

- b) Estimar la probabilidad de respuesta inmunológica (RI) según el teorema de Bayes:

$$P(RI) = Beta(a + RI_{jm}; b + m - RI_{jm}),$$

dónde:

$RI_{j,m}$ : # de sujetos con seroconversión mayor o igual a cuatro veces la determinación inicial para el título de Ac.

- c) Calcular la probabilidad de RI pobre (inferior al 30%: límite inferior del intervalo de confianza aceptado por la FDA como evidencia de efecto inmunológico):

$$P[RI_j < 0.30 / X_{j,m}] = \int_0^{0.30} \text{beta}(u; a + RI_{j,m}, b + m - RI_{j,m}) du$$

- d) Calcular la probabilidad de RI satisfactoria (superior al 50%: tamaño de efecto aceptado por la FDA como evidencia de efecto inmunológico):

$$P[RI_j > 0.50 / X_{j,m}] = 1 - \int_0^{0.50} \text{beta}(u; a + RI_{j,m}, b + m - RI_{j,m}) du$$

Título de Ac. IgG anti-RBD, título de Ac. neutralizantes:

- Evaluar los parámetros de la cinética de Ac., a través de la estimación de la media geométrica de los títulos en cada tiempo previsto, con el intervalo de confianza al 95% asociado.
- Estimar la correlación entre los títulos de Ac. neutralizantes y el título de Ac. IgG anti-RBD (a los 28 días de la última dosis) utilizando el coeficiente de correlación de Pearson o el coeficiente de correlación de Spearman (en caso de no aproximación de los datos a una distribución normal).
- Con la razón entre los Ac. finales e iniciales, estimar el intervalo de confianza al 95% para la razón estimada.

Porcentaje de inhibición de ACE2, concentración de Ac. IgG anti-RBD (14, 28, 42, 56 días y a los 14 y 28 días posteriores a la tercera dosis):

- Estimar las medidas de tendencia central, con su intervalo de confianza al 95%.
- A los 14, 28 y 42 días, estimar la correlación entre el porcentaje de inhibición y el título de Ac. IgG anti-RBD, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson o el coeficiente de correlación de Spearman (en caso de no aproximación de los datos a una distribución normal).
- A los 56 días y 28 días posteriores a la tercera dosis, estimar la correlación entre el porcentaje de inhibición, concentración de Ac. IgG anti-RBD, títulos de Ac. neutralizantes

y títulos de Ac. IgG, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson o el coeficiente de correlación de Spearman (en caso de no aproximación de los datos a una distribución normal)

- Evaluar la capacidad de discriminación del porcentaje de inhibición y concentración de Ac. IgG anti-RBD respecto a la respuesta inmunológica, a través de una curva ROC (por sus siglas en inglés: Receiver operating characteristic). En caso de capacidad significativa de discriminación, identificar el punto de corte que mejor discrimina a los sujetos (de mayor sensibilidad y especificidad).
- Clasificar los sujetos según el punto de corte seleccionado y evaluar la razón de dependencia respecto a la respuesta inmunológica, así como las medidas de diagnóstico correspondientes (sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos).

### **Análisis beneficio-riesgo.**

Como medida de balance beneficio-riesgo estaba previsto en cada grupo el Factor de Bayes (FB) definido como:

$$\text{Factor de Bayes} = FB = \frac{\pi(\text{beneficio} | x) / p(\text{beneficio})}{\pi(\text{riesgo} | x) / p(\text{riesgo})}$$

Se considerarían dos escenarios de beneficio y dos escenarios de riesgo:

Beneficio<sub>1</sub> = Proporción de individuos con seroconversión mayor o igual a cuatro veces la determinación inicial para el título de Ac.

Beneficio<sub>2</sub> = Proporción de individuos con Ac. neutralizantes por encima del umbral seleccionado (razón final/inicio o según estado del arte proveniente de la literatura).

Riesgo<sub>1</sub> = EAG relacionados con el tratamiento.

Riesgo<sub>2</sub> = EA severos relacionados con el tratamiento.

Las decisiones se ubicarían según el siguiente criterio:

Si  $FB \geq 1$ : Evidencias a favor del beneficio.

Si  $1 > FB \geq 10^{-1/2}$ : Evidencia mínima contra el beneficio.

Si  $10^{-1/2} > FB \geq 10^{-1}$ : Evidencia substancial contra el beneficio.

Si  $10^{-1} > FB \geq 10^{-2}$ : Fuerte evidencia contra el beneficio.

Si  $10^{-2} > FB$ : Decisiva evidencia contra el beneficio.

No fue objetivo específico del estudio la comparación formal entre los grupos de tratamiento, pero sí la identificación del grupo de tratamiento para avanzar en el desarrollo clínico. Por tanto, la decisión del tratamiento que avanza a las posteriores etapas de desarrollo se previó quedara determinado por el que mayor índice beneficio-riesgo mostrara. En caso de que más de un grupo arrojase igual balance, se continuaría el desarrollo con el tratamiento que desde el punto de vista práctico y estratégico se considerara más conveniente. En caso de que ningún grupo mostrara balance beneficio-riesgo positivo ( $FB > 1$ ), la continuidad del desarrollo clínico quedaría sujeta a análisis estratégicos con toda la información acumulada.

Se emplearon para el análisis estadístico los sistemas: SPSS versión 25.0, STATISTICA versión 12.0, R versión 3.2.4, EPIDAT versión 3.1 y WinBugs versión 1.4

### **Procedimientos para diagnosticar y explicar datos perdidos (*missing*) o extremos (*outliers*)**

Para el diagnóstico de datos aberrantes o extremos se planificó el uso de técnicas descriptivas (rango intercuartil) y gráficas (boxplot y residual plots) en las variables principales de respuesta (Inmunogenicidad). Los casos que visualmente estuviesen fuera de rango se analizarían con el investigador principal y posteriormente se analizaría su posible influencia en los resultados y conclusiones, comparando los resultados de los análisis con y sin el valor detectado. En caso de discrepancias en los resultados de los dos análisis se reportaría y discutiría en el informe estadístico e informe final.

Con los datos faltantes se previó:

1. Comparar la proporción de voluntarios que abandonan el estudio entre grupos que reciben un mismo esquema.
2. Realizar gráficos de tipo Kaplan Meier para evaluar el patrón de abandonos.
3. Describir las razones de abandono y siempre que los datos lo permitan comparar los grupos que reciben una misma dosis.

Los valores faltantes en las variables principales de seguridad o inmunogenicidad serían considerados “*missing at random* (MAR)” y por tanto ignorados en el análisis primario. Sin embargo, si se reportase más del 5% de todas las respuestas primarias para todas las variables incluidas en el análisis principal como dato faltante, se realizaría un análisis de sensibilidad en adición al análisis primario MAR. Este análisis de sensibilidad se haría:

1. Arrastrando la última observación (siempre que sea posible).
2. Imputación por el peor caso.
3. En caso de que la fecha de comienzo o fin de algún EA esté incompleta, imputar por el peor caso posible.

Se creó un Comité Independiente de Monitoreo de Datos, conformado acorde a las BPC, contando con el documento que avala su constitución y los procedimientos diseñados para su correcto funcionamiento. Este comité realizó el análisis e informe de la seguridad asociada a cada dosis aplicada. El objetivo de estos informes fue mostrar las evidencias de seguridad del producto en investigación. Los informes se generaron con los resultados de la seguridad en los primeros siete días posteriores a cada dosis. También se realizó un monitoreo de los análisis exploratorios de inmunogenicidad.

Se concibió la detención temprana del estudio según el criterio de parada por toxicidad inadmisibles (más de un 5% de individuos con EAG con relación de causalidad consistente con la vacunación). Los detalles para el criterio de parada pueden consultarse en el **acápito 9.1** Diseño y plan de estudio general: Descripción con apoyo en la **Figura 2**.

#### **9.7.2. Determinación del tamaño de muestra**

No es objetivo principal del estudio la comparación formal entre los grupos (basada en una prueba de hipótesis), sino evaluar en cada uno las hipótesis de seguridad e indicios de efecto inmunológico.

Por tanto, para satisfacer la hipótesis de seguridad del estudio de estimar una toxicidad grave consistente con la vacunación inferior al 5%, se calculó el número de sujetos por el método de estimación de un intervalo de confianza al 95% para una proporción (**Tabla 11**).

**Tabla 11. Tamaño muestral**

**Confidence Intervals for One Proportion**  
**Numeric Results for Two-Sided Confidence Intervals for One Proportion**

**Confidence Interval Formula: Exact (Clopper-Pearson)**

Confidence Level	Sample Size (N)	Target Width	Actual Width	Proportion (P)	Lower Limit	Upper Limit	Width if P = 0.5
0,950	20	0,25	0,247	0,05	0,001	0,249	0,456

Se propuso la inclusión de 20 sujetos por grupo, con lo cual se podría estimar la proporción admitida con un intervalo de confianza de amplitud de 0.25. No se previó la adición de pérdidas considerando que la población de seguridad para dar respuesta al objetivo principal del estudio quedaba constituida por todos los sujetos que se administrasen al menos una dosis.

Se previó la realización de análisis probabilísticos, para evaluación del criterio de parada por toxicidad inadmisibles: si la probabilidad de que la proporción de individuos con EAG con relación de causalidad sea superior al 5% es elevada ( $\geq 0.90$ ).

Si la primera de las fortalezas evaluadas satisfacía el criterio de parada, posterior a la primera dosis, no se completaría el esquema de vacunación previsto ni se iniciaría la inclusión en la segunda fortaleza prevista. El criterio de parada sería evaluado posterior a la segunda dosis de la primera fortaleza, si esta evaluación satisfacía el criterio de parada, se interrumpía el esquema de vacunación de la segunda fortaleza.

**9.8. Cambio en la conducción del estudio o en los análisis planificados**
**Cambios en la conducción del estudio**

Con posterioridad a la autorización por el CECMED para la ejecución del estudio de la versión 1.2 se propusieron y aprobaron tres modificaciones.

**Modificación 01**

La modificación consistió en:

- Incluir una extracción de sangre a los 14 días posteriores a la aplicación de la primera dosis de ambas formulaciones (t14) con el objetivo de acumular datos de la cinética de Ac.; teniendo en cuenta que nos encontramos en la Fase I del ensayo clínico y es donde tenemos la posibilidad de estudiar la cinética de la respuesta inmunológica al candidato vacunal en humanos. La propuesta se sustentó en los resultados muy significativos encontrados en los modelos animales estudiados.

- 
- Realizar evaluación intermedia de inmunogenicidad a los 14, 28 y 42 días posteriores a la primera dosis, con el objetivo de acumular datos de la cinética de Ac., así como de la correlación entre la concentración de Ac. IgG y el porcentaje de inhibición. La información resultante de estos análisis, podrá contribuir ante la autoridad regulatoria, para sustentar continuidad del desarrollo del candidato a otras etapas de evaluación clínica.

**Modificación 02**

La modificación consistió en:

- Incluir una nueva técnica para la determinación de la concentración de los Ac. específicos IgG Anti-RBD en todos los momentos que se establecen las extracciones de sangre. La propuesta de inclusión de la concentración de Ac. específicos IgG Anti-RBD, se sustentó en que la técnica a incluir expresa mayor precisión y exactitud que lo proporcionado en la técnica semi-cuantitativa. La adición de la técnica se realizó en esta fase de estudio teniendo en cuenta que se desarrollaba la Fase I del ensayo clínico y es donde se tiene la posibilidad de estudiar en qué momento se obtiene la respuesta inmunológica al candidato vacunal en humanos. Los resultados cuantitativos aparecen, en el CRD, conjuntamente a los resultados semi-cuantitativos propuestos inicialmente en el estudio.

**Modificación 03**

La modificación consistió en:

- 1) Adicionar una dosis de refuerzo con la fortaleza previamente asignada o con el candidato FINLAY FR-1A (50 µg de d-RBD+ Al, IM, 0.5 mL), de manera aleatoria, en ambos grupos de estudio.

Todas las modificaciones fueron realizadas por el responsable del centro Promotor y estuvieron disponibles para el equipo de investigación. Todas las modificaciones se documentaron como una enmienda formal al protocolo. Las tres modificaciones al protocolo fueron revisadas y aprobadas tanto por el CEI como por el CECMED.

Aunque el estudio no consideró en su diseño inicial evaluar la respuesta de células T, se consideró importante valorar la inducción de esta respuesta contra el SARS-COV-2, teniendo en consideración los resultados que aparecieron en el estado del arte sobre su asociación con el desarrollo de formas más leves de enfermedad en sujetos con COVID-19.<sup>45</sup> Dado que no se incumplía con la información ofrecida en el consentimiento informado y que el sujeto dio su consentimiento para que se evaluaran otras variables relacionadas con la investigación, se realizó esta determinación a los pacientes que recibieron la fortaleza de 25 µg y los resultados se incluyen en el presente informe.

### **Cambio en los análisis planificados**

Los análisis se realizaron según lo planificado excepto:

- Se incluyeron análisis con la variable de inmunogenicidad “Neutralización molecular IC 50”.
- Con el objetivo de evaluar el impacto del tipo de dosis de refuerzo, para la asignación de la tercera dosis, se planificó realizar dentro de cada grupo, una aleatorización estratificada según presencia de Ac. neutralizantes para recibir o la misma formulación previamente recibida en las dosis precedentes o el candidato FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+ A1), con el objetivo de garantizar en cada subgrupo de respuesta, similar distribución de ambas dosis de refuerzo. En la práctica, para el grupo de 15 µg no estaban disponibles todos los datos de neutralización; por tanto, se realizó la aleatorización estratificada según neutralización molecular o ID<sub>50</sub>. En el grupo de 25 µg, se realizó como estaba planificado según la presencia de Ac. neutralizantes, con la excepción de cuatro sujetos en que no se contaba con la determinación de neutralización viral en el momento de la aleatorización y fueron considerados bajo el mismo criterio que la dosis de 15 µg con los datos disponibles de ID<sub>50</sub>.

## **10. SUJETOS DEL ESTUDIO**

### **10.1 Disponibilidad de los sujetos**

Entre el 30 de octubre de 2020 y el 6 de noviembre de 2020 se evaluaron 53 sujetos; de estos se incluyeron en el estudio 40 (75.5%) y se descartaron 13 (24.5%), por no cumplir con los criterios de selección. Las causas principales de no inclusión fueron: obesidad (un sujeto), parámetros de laboratorio fuera de rango (10 sujetos) y negativa de continuidad del estudio (2 sujetos), **Tabla 12**.

**Tabla 12. Frecuencia de sujetos evaluados y no incluidos según causas.**

	<b>Frec.</b>	<b>%</b>
<b>Número de sujetos no Incluidos</b>	<b>13</b>	<b>100.0</b>
Obesidad	1	7.7
Parámetros de laboratorio fuera de rango	10	76.9
Negativa de continuidad del estudio	2	15.4

La cifra de sujetos incluidos constituyó un 100% de los previstos a incluir y provino de la convocatoria a trabajadores de los centros que pertenecen a BioCubaFarma o por solicitud personal. Del total de sujetos incluidos en el estudio; 33 (82.5%) completaron las tres dosis de tratamiento. En total, interrumpieron el estudio ocho sujetos (20%), cuatro en cada grupo de tratamiento (Figura 4). En el grupo del candidato vacunal FINLAY-FR-2 (15 µg) cuatro sujetos (20%) interrumpieron por abandono voluntario después de recibir la segunda dosis. En el grupo del candidato vacunal FINLAY-FR-2 (25 µg) también cuatro sujetos interrumpieron el tratamiento; uno (5%) por abandono voluntario después de la primera dosis, dos (10%) después de la segunda dosis por PCR positivo al virus SARS-CoV-2 en el chequeo previo a la tercera dosis y otro (5%) fue un sujeto femenino que quedó embarazada (Tabla 13).

**Tabla 13. Interrupciones del tratamiento y del seguimiento**

Causas	15 µg		25 µg		Momento del estudio
	Frec.	%	Frec.	%	
<b>N</b>	<b>20</b>	<b>100.0</b>	<b>20</b>	<b>100.0</b>	
PCR + a SARS-CoV-2	--	--	2	10.0	Uno después de la segunda dosis y el otro después de la tercera
Embarazo	--	--	1	5.0	Después de recibir la segunda dosis
Abandono voluntario	4	20.0	1	5.0	Los sujetos de la fortaleza de 15 µg después de recibir la segunda dosis y el sujeto de la fortaleza de 25 µg después de la primera

Una lista con la identificación de los ocho sujetos descontinuados del estudio se presenta en el **Apéndice 16.2.1.**

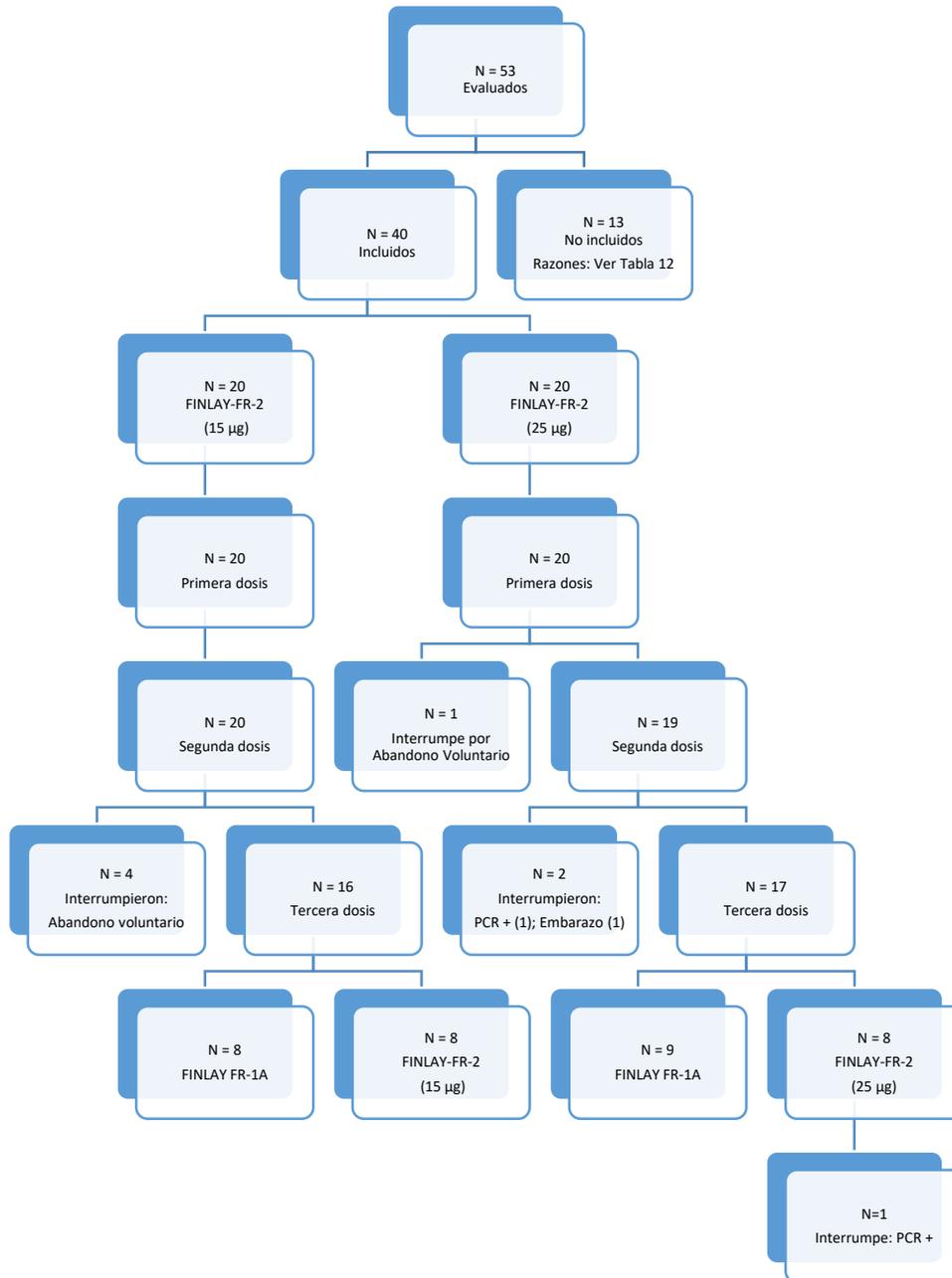


Figura 4. Disponibilidad de los sujetos en el estudio

## 10.2 Desviaciones del protocolo

Durante la conducción y ejecución del estudio se detectaron dos desviaciones relacionadas con la realización de exámenes de laboratorio.

### 1. Incumplimiento en la realización de exámenes de laboratorio.

En la toma de muestra del día 56 (según cronograma del estudio) correspondía la extracción de 20 mL de sangre para la realización de estudios hematológicos, hemoquímicos e inmunológicos. Para los 20 sujetos del grupo de la menor fortaleza (15 µg), en la extracción del día 56 (28/12/20) se obvió la muestra necesaria para la realización del hemograma con diferencial. Cumpliendo lo establecido en los procedimientos definidos para el estudio se solicitó en la indicación médica la realización del hemograma con diferencial. En el laboratorio aparece visible el flujo para la toma de muestra de cada momento de evaluación, pero los 20 mL de sangre fueron alicuotados para los estudios inmunológicos y de química sanguínea, no así para el hemograma con diferencial.

Acciones: Se notificó a la investigadora principal, el promotor y el CEI.

Dado que la realización del hemograma con diferencial, al igual que la química sanguínea, va dirigida a la evaluación de seguridad, se sometió a valoración del CEI la toma adicional de 3 mL de sangre para la realización del hemograma a los 20 sujetos del grupo de la menor fortaleza (15 µg). Se solicitó el consentimiento verbal de los sujetos, lo cual quedó documentado en su historia clínica y en un documento donde se detalló el volumen de sangre extraída y las razones para esto, se recogió la firma colectiva de todos los sujetos afectados. La toma de muestra se realizó antes de los 10 días posteriores de la fecha inicialmente planificada, es decir hasta el 7 de enero de 2021.

### 2. Incumplimiento individual en la realización de exámenes de laboratorio.

En algunos sujetos se detectaron desviaciones por inasistencia a las extracciones de sangre para estudios inmunológicos planificadas en los diferentes momentos establecidos en el protocolo del estudio. Las especificidades se detallan a continuación:

- A T42 el 24/12/2020 no asistieron los sujetos 22-ST y 23-ST, este último por ser interrupción del estudio. Ambos sujetos pertenecían al grupo de 25 µg.

- Luego de la tercera dosis de refuerzo, correspondía la extracción de sangre para estudios inmunológicos de T14 el día 10/02/2021. No asistieron a este momento de evaluación nueve sujetos, el 01-ST y los restantes porque resultaban interrupción en ese momento del estudio: PCR positivo (29-ST y 33-ST), embarazo detectado previo a la administración de la dosis de refuerzo (30-ST) y por abandono voluntario (07-ST, 08-ST, 11-ST, 17-ST y 23-ST). Asistieron fuera de la fecha planificada el 11/02/2021 (20-ST) y el 14/02/2021 (14-ST y 36-ST).
- La extracción de sangre para estudios inmunológicos de T28 correspondía el día 24/02/2021. No asistieron a este momento de evaluación 10 sujetos, el 01-ST, 02-ST y los restantes porque resultaban interrupción en ese momento del estudio: PCR positivo (29-ST y 33-ST), embarazo detectado previo a la administración de la dosis de refuerzo (30-ST) y por abandono voluntario (07-ST, 08-ST, 11-ST, 17-ST y 23-ST). Asistieron fuera de la fecha planificada el 25/02/2021 (05-ST, 10-ST, 14-ST y 24-ST).

## 11. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

### 11.1. Grupos de datos analizados

Se incluyen en este informe los 40 sujetos considerados en la Fase I, 20 en cada una de las fortalezas previstas. Los análisis se realizaron según el principio de ITT definido en el protocolo, por lo que se consideraron a todos los sujetos que recibieron al menos una dosis del candidato vacunal, en este caso, un 100% de los incluidos, en el grupo donde fueron asignados, que coincide con el grupo donde fueron tratados. En el análisis PP para la seroconversión se excluyó un sujeto, al que no se le administró la segunda dosis por abandono voluntario. En el análisis PP posterior a la tercera dosis del candidato vacunal en estudio o del FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+ AI) se excluyeron los sujetos que interrumpieron el estudio.

En la **Tabla 14** se muestra el número sujetos excluidos de los análisis PP según la causa y momento de exclusión. Un listado tabular de todos los sujetos, las observaciones excluidas de los análisis de eficacia y la razón de exclusión, se proporcionan en el **Apéndice 16.2.3**.

**Tabla 14. Número de sujetos excluidos del análisis de eficacia por intervalo de tiempo**

Producto en Investigación , N = 40						
Tiempo durante el tratamiento y seguimiento del estudio (días)						
Razón	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
	T14	T28	T42	T56 s	T70	T84
No se tomó muestra	0	0	1	0	1	2
Abandono voluntario	0	0	1*	1*	5*	5*
PCR+	0	0	0	0	2*	2*
Embarazo	0	0	0	0	1*	1*
Total	0	0	2	1	9	10

\* Sujetos que causaron interrupción del estudio

### 11.2. Demografía y otras características de línea base.

Las características demográficas se resumen en la **Tabla 15**. De manera global, se observó una proporción superior de hombres (62.5%), de sujetos con color de la piel blanca (72.5%), edad media alrededor de 39 años en ambos grupos e IMC alrededor de 25 kg/m<sup>2</sup>. Se observa balance entre la distribución de ambos grupos de dosis. Aunque no estaba planificada una comparación formal de cada característica demográfica, por el error de multiplicidad, con el sexo se evaluó la independencia, dado que se observaba cierto desbalance, no rechazándose la hipótesis de independencia ( $p=0.100$ ). Se listan en el **Apéndice 14.2.3** las características demográficas de todos los sujetos incluidos.

**Tabla 15. Variables demográficas y otras de base**

Características demográficas		15 µg		25 µg		Total	
		Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
N		20	100.0	20	100.0	40	100.0
Sexo	Femenino	5	25.0	10	50.0	15	37.5
	Masculino	15	75.0	10	50.0	25	62.5
Color de la piel	Blanca	17	85.0	12	60.0	29	72.5
	Negra	3	15.0	2	10.0	5	12.5
	Mestiza	0	0.0	6	30.0	6	15.0
Edad	Media (DE)	39.5 (10.4)		38.9 (10.5)		38.2 (10.3)	
	Mediana (RI)	39.0 (20.0)		38.5 (22.0)		39.0 (20.0)	
	(Mín; Max)	(25; 58)		(24; 55)		(24; 58)	
Peso	Media (DE)	74.2 (9.4)		68.3 (11.0)		71.3 (10.5)	
	Mediana (RI)	75.5 (12.0)		65.0 (10.0)		71.0 (15.3)	
	(Mín; Max)	(50; 86)		(53; 101)		(50; 101)	
Talla	Media (DE)	168.2 (7.4)		165.4 (9.1)		166.8 (8.3)	
	Mediana (RI)	169 (11)		164 (15)		167 (13)	
	(Mín; Max)	(150; 179)		(154; 186)		(150; 186)	
IMC	Media (DE)	25.9 (1.9)		24.7 (2.9)		25.3 (2.5)	
	Mediana (RI)	26.0 (1.7)		24.5 (4.7)		25.8 (3.4)	
	(Mín; Max)	(21.5; 29.4)		(20.0; 29.4)		(20.0; 29.4)	

El uso de algún tratamiento previo al inicio de la inmunización (**Tabla 16**) fue similar entre los grupos (15% vs. 25%, en los grupos de 15 µg y 15 µg respectivamente). Las enfermedades de mayor frecuencia fueron hipertensión arterial (5 casos) y asma bronquial (3 casos). Una lista con la identificación y esquema de los tratamientos previos según sujetos, se proporciona en el **Apéndice 16.2.4**.

**Tabla 16. Tratamiento previo al inicio de la inmunización**

Tratamiento previo		15 µg		25 µg		Total	
		Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
N		20	100.0	20	100.0	40	100.0
Con algún tratamiento	Sí	3	15.0	5	25.0	8	20.0
	No	17	85.0	15	75.0	32	80.0
Motivos de tratamiento	Hipertensión arterial	3	15.0	2	10.0	5	12.5
	Diabetes mellitus	1	5.0	--	--	1	2.5
	Asma bronquial	--	--	3	15.0	3	7.5
	Hernia hiatal	--	--	1	5.0	1	2.5
Hipertensión arterial		Enalapril, Amlodipino, Clortalidona		Enalapril		--	
Diabetes mellitus		Metformina					
Asma bronquial				Salbutamol en spray			
Hernia hiatal				Ranitidina, omeprazol			

### 11.3. Mediciones de cumplimiento del tratamiento

El estudio previó la administración de 15 µg de RBD-TT o 25 µg de RBD-TT, incluidos de manera secuencial por vía intramuscular en dos dosis separadas entre sí por 28 días (0 – 28) y una tercera dosis de refuerzo con la fortaleza previamente asignada o con el candidato FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+ Al) entre 45-60 días posteriores a la segunda dosis. Un 82.5% de los sujetos cumplieron el tratamiento según lo planificado con las tres dosis previstas (**Tabla 17**). Solo un sujeto (23-ST; abandono voluntario) no recibió la segunda dosis. En total, siete sujetos no recibieron la tercera dosis, uno fue PCR positivo a SARS-CoV-2, hubo un embarazo y cinco sujetos abandonaron voluntariamente el estudio, como ya se explicó con anterioridad en la **Tabla 13**. En el **Apéndice 16.2.5** se tabulan los datos individuales de los sujetos según grupo de tratamiento, esquema, dosis total recibida y causas de no cumplimiento del esquema de inmunización.

**Tabla 17. Cumplimiento del esquema de tratamiento**

		15 µg		25 µg	
		Frec.	%	Frec.	%
N		20	100.0	20	100.0
Primera dosis	Sí	20	100.0	20	100.0
	No	0	0.0	0	0.0
Segunda dosis	Sí	20	100.0	19	95.0
	No	0	0.0	1	5.0
Tercera dosis	Sí	16	80.0	17	85.0
	No	4	20.0	3	15.0
Tipo de dosis de refuerzo	FINLAY FR-1A	8	40.0	9	45.0
	FINLAY-FR-2	8	40.0	8	40.0

#### 11.4. Resultados de la eficacia y tabulaciones de los datos de los sujetos individuales

##### 11.4.1. Análisis de la eficacia

El efecto del tratamiento se determinó mediante la evaluación de la inmunogenicidad según título de Ac. específicos contra el RBD, título de Ac. neutralizantes, concentración de Ac. IgG específicos anti-RBD, y porcentaje de inhibición de ACE2. Se exponen además los resultados con la neutralización molecular.

En la **Tabla 18** se muestran los resultados relativos a la seroconversión según título de Ac. IgG en todos los tiempos evaluados para la población PP. A los 14 días de la primera dosis, en el grupo de 25 µg la probabilidad de respuesta inmunológica pobre fue muy pequeña (0.068), con lo cual la probabilidad de superar el límite inferior especificado por las agencias reguladoras internacionales era elevada (0.9324); el intervalo de confianza para la seroconversión se encuentra por encima del 30%. Este resultado temprano, evaluado por el Comité Independiente de Monitoreo de Datos, permitió sustentar ante la autoridad reguladora CECMED, el avance en la continuidad del desarrollo clínico a las etapas posteriores. Como se puede apreciar, a partir de los 14 días posteriores a la segunda dosis (día 42), los intervalos de confianza se encuentran por encima del 30% (límite que establece la FDA como criterio de eficacia). La probabilidad de éxito (porcentaje de seroconversión superior al 50%) es superior al 95% a partir de T42 en el grupo tratado con 25 µg, de hecho, es mayor del 60% con probabilidad de 0.9304. A los 56 días, 28 días posteriores a la segunda dosis, se alcanzan elevadas proporciones de seroconversión, siendo en ambos grupos

elevada la probabilidad de superar un 60% de éxito. A los 14 días posteriores a la tercera dosis, en el grupo tratado con 25 µg se observa un 100% de seroconversión y a los 28 días posteriores a la tercera dosis un 85.7% y 87.5% en ambos grupos, respectivamente. En la **Figura 5-A** se puede apreciar que a partir de los 42 días, el límite inferior de los intervalos de confianza para la proporción de sujetos con seroconversión supera el 30% (el 50% para la fortaleza de 25 µg). A partir de los 56 días el límite inferior de los intervalos de confianza supera el 50% para ambas fortalezas.

La **Figura 5-B** resume el análisis de sensibilidad en la Población ITT a partir de los 56 días, completando los datos faltantes por abandono a) arrastrando la última observación realizada a cada sujeto y b) considerando la peor respuesta “no seroconversión”. En los dos escenarios considerados, el límite inferior de los intervalos de confianza se encuentra por encima del 30%, lo cual muestra la consistencia de los resultados; en el grupo de 25 µg los intervalos de confianza en todos los escenarios se encuentran por encima del 40%.

**Tabla 18. Respuesta según seroconversión título de anticuerpos IgG anti-RBD**

		15 µg		25 µg	
		Frec.	%	Frec.	%
N		20	100.0	20	100.0
T14	Sí	3	15.0	9	45.0
	No	17	85.0	11	55.0
	IC 95%	(3.2; 37.9)		(31.5; 76.9)	
T28	N	20	100.0	20	100.0
	Sí	4	20.0	7	35.0
	No	16	80.0	13	65.0
	IC 95%	(3.2; 37.9)		(15.4; 59.2)	

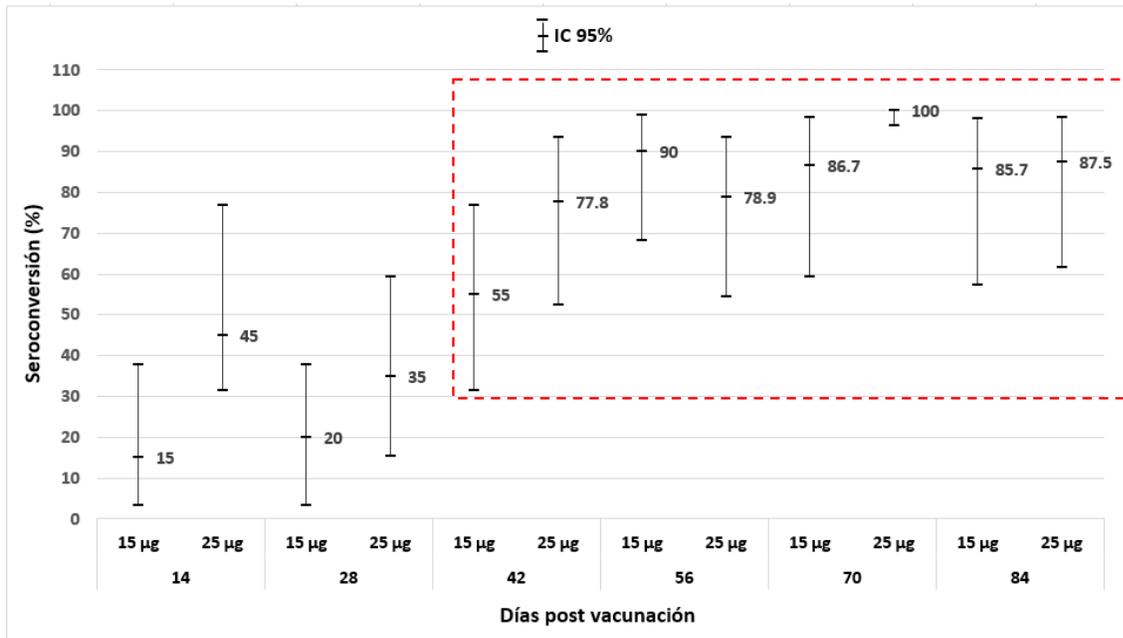
		15 µg		25 µg	
		Frec.	%	Frec.	%
N		20	100.0	20	100.0
T42	N	20	100.0	18*	100.0
	Sí	11	55.0	14	77.8
	No	9	45.0	4	22.2
	IC 95%	(31.5; 76.9)		(52.4; 93.6)	
	$P(\theta > 0.50/ \text{datos})$	0.6682		0.9904	
	$P(\theta > 0.60/ \text{datos})$	0.3086		0.9304	
	$P(\theta > 0.70/ \text{datos})$	0.0676		0.7178	
T56	N	20	100.0	19*	100.0
	Sí	18	90.0	15	78.9
	No	2	10.0	4	21.1
	IC 95%	(68.3; 98.8)		(54.4; 93.6)	
	$P(\theta > 0.50/ \text{datos})$	0.9999		0.9941	
	$P(\theta > 0.60/ \text{datos})$	0.9976		0.9490	
	$P(\theta > 0.70/ \text{datos})$	0.9729		0.7625	
	$P(\theta > 0.80/ \text{datos})$	0.8213		0.3704	
T70	N	15**		16***	
	Sí	13	86.7	16	100.0
	No	2	13.3	0	0.0
	IC 95%	(59.4; 98.3)		(96.4; 100.0)	
T84	N	14**		16***	
	Sí	12	85.7	14	87.5
	No	2	14.3	2	12.5
	IC 95%	(57.2; 98.2)		(61.6; 98.4)	

\* Un sujeto no vino a extracción en T42 y un sujeto no continuó en el estudio por abandono voluntario (no dispone de T42 ni 56).

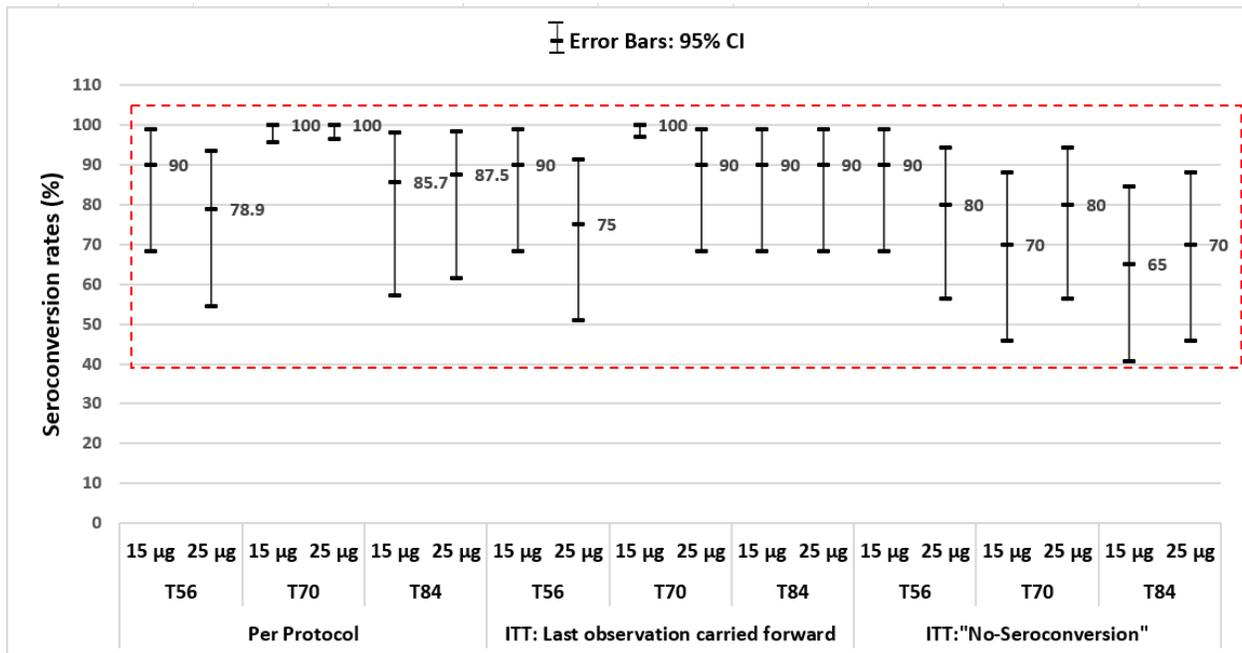
\*\*Un sujeto no vino a extracción en T70 y cuatro abandonos voluntarios.

\*\*\* Dos sujetos con PCR positivos (uno después de segunda dosis y otro después de la tercera), un embarazo y un abandono voluntario.

**A) Población PP**



**B) Análisis de sensibilidad**



**Figura 5. Intervalos de confianza para la proporción de sujetos con seroconversión según título de anticuerpos IgG anti-RBD**

La **Tabla 19** resume las MGT de Ac. IgG anti-RBD. A partir de los 14 días de administrada la primera dosis, se detecta en ambos grupos un incremento significativo de la MGT respecto al tiempo 0, aunque desde el punto de vista inmunológico no es relevante (ni a 14 ni a 28 días: MGT por debajo del umbral de seroconversión). En el grupo vacunado con 25 µg, se detecta además un incremento significativo posterior a la tercera dosis respecto a T56, [a los 14 (T70) y 28 (T84) días después de la tercera dosis], lo cual evidencia el impacto de la tercera dosis, fundamentalmente en los sujetos que recibieron la dosis de refuerzo con el candidato FINLAY-FR-1A, que se multiplican por cuatro a los 28 días posteriores a la tercera dosis (razón dosis 3/dosis 2) (**Figura 6**).

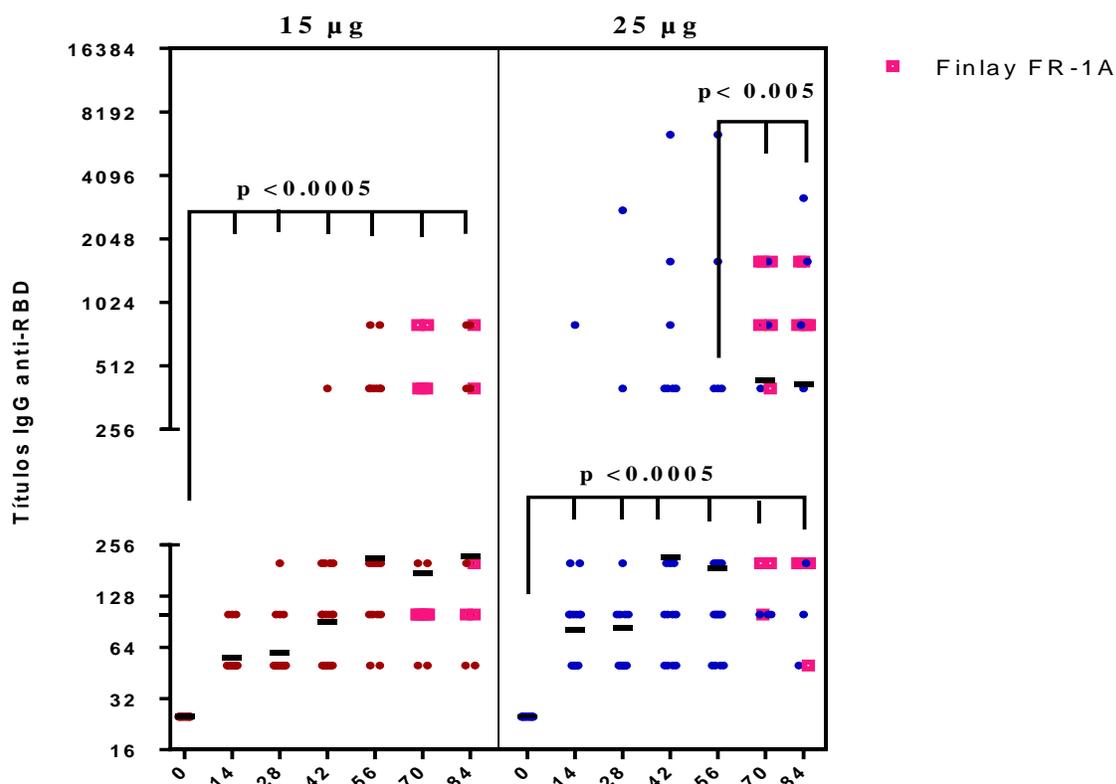
**Tabla 19. Título de anticuerpos IgG anti-RBD, alfa corregido=0.0042**

		15 µg		25 µg	
N		20	100.0	20	100.0
T0	MGT (IC 95%)	Cte=25		Cte=25	
T14	MGT (IC 95%)	55.5 (49.3; 62.5)		81.2 (58.1; 113.5)	
	t-Student (p) vs. 0	1.7547E-11		5.5068E-7	
T28	MGT (IC 95%)	59.5 (49.7; 71.1)		83.5 (52.2; 133.5)	
	t-Student (p) vs. 0	4.0618E-9		0.000034	
T42	MGT (IC 95%)	90.1 (66.6; 122.0)		216.0 (111.9; 416.7)	
	t-Student (p) vs. 0	3.5326E-8		0.000002	
T56	MGT (IC 95%)	214.3 (146.9; 312.8)		185.9 (102.2; 338.3)	
	t-Student (p) vs. 0	2.9958E-10		0.000001	
T70	N	15**		16***	
	MGT (IC 95%)	174.1 (104.9; 289.0)		436.2 (242.8; 783.7)	
	t-Student (p) vs. 0	0.000001		2.972E-8	
	t-Student (p) vs. 56	0.647		0.000109	
	Tipo de dosis de refuerzo	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2
		269.2 (109.9; 659.2)	118.9 (65.3; 216.6)	544.3 (243.6; 1216.4)	328.1 (110.0; 978.5)
	t-Student (p) vs. 56	0.818177	0.451239	0.003451	0.015217

		15 µg		25 µg	
N		20	100.0	20	100.0
Razón dosis 3/ dosis 2		1.0	0.8	4.0	2.0
Mediana (Percentiles 25-75)		(0.5; 2.0)	(0.3; 1.0)	(1.5; 6.0)	(1.0; 4.0)
T84	N	14**		16***	
	MGT	220.8		417.7	
	(IC 95%)	(125.8; 387.7)		(211.5; 825.0)	
	t-Student (p) vs. 0	0.000001		2.5445E-7	
	t-Student (p) vs. 56	0.671		0.001005	
	Tipo de dosis de refuerzo	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2
		243.8	200.0	432.0	400.0
		(100.6; 590.6)	(75.1; 532.4)	(175.4; 1063.9)	(100.1; 1597.7)
	t-Student (p) vs. 56	0.689052	0.858802	0.026025	0.024943
Razón dosis 3/ dosis 2		1.0	1.0	4.0	2.0
Mediana (Percentiles 25-75)		(0.5; 4.0)	(0.25; 2.0)	(1.25; 8.0)	(1.0; 8.0)

\*\* Un sujeto no vino a extracción en T70 y cuatro abandonaron voluntariamente.

\*\*\* Dos sujetos con PCR positivos (uno después de la segunda dosis y otro después de la tercera), un embarazo y un abandono voluntario.



**Figura 6. Intervalos MGT anticuerpos IgG anti-RBD**

La seroconversión según concentración de Ac. IgG anti-RBD se resume en la **Tabla 20** y **Figura 7**. Similar a lo que ocurre con la seroconversión según título de Ac. IgG anti-RBD, a partir de los 14 días posteriores a la segunda dosis, los intervalos de confianza para ambas fortalezas se encuentran por encima del 30% de respuesta, pudiendo esperarse una respuesta superior al 60% después de tres dosis con una confianza del 95%.

**Tabla 20. Respuesta según seroconversión concentración de anticuerpos IgG anti-RBD**

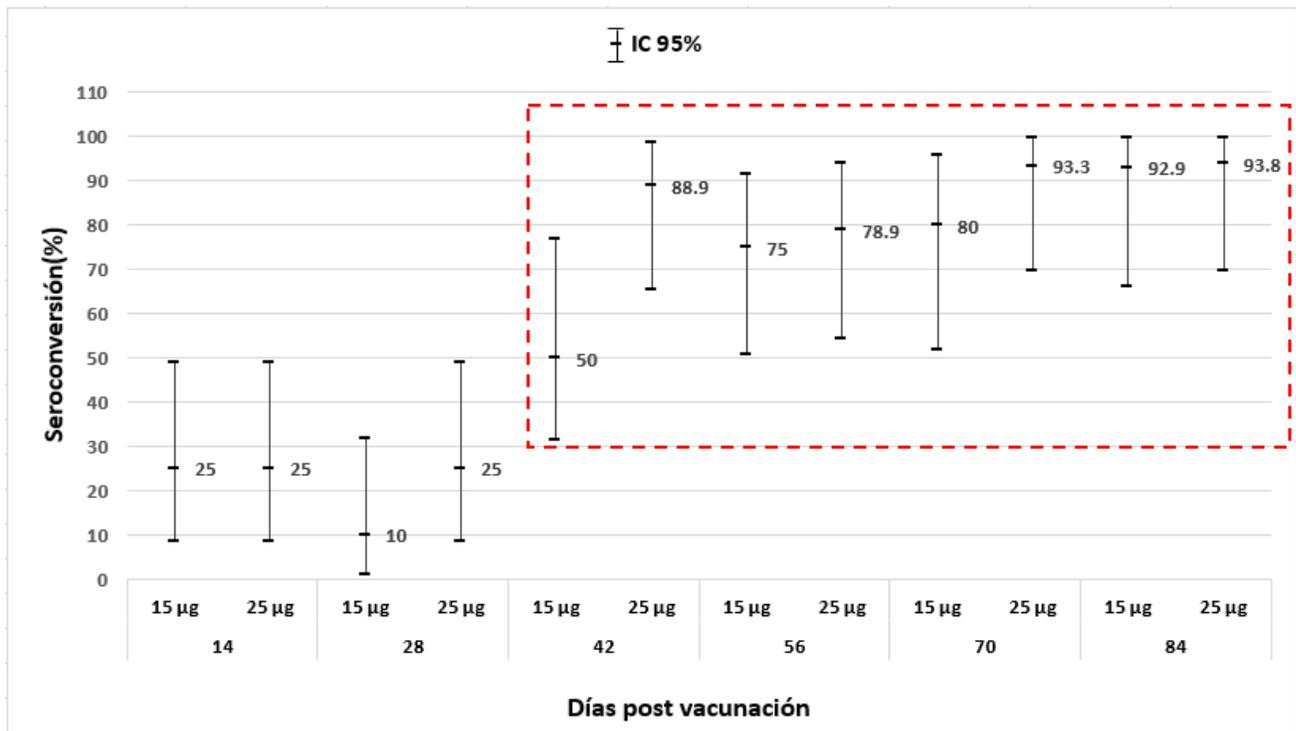
		15 µg		25 µg	
		Frec.	%	Frec.	%
N		20	100.0	20	100.0
T14	Sí	5	25.0	5	25.0
	No	15	75.0	15	75.0
	IC 95%	(8.7; 49.1)		(8.7; 49.1)	
T28	N	20	100.0	20	100.0
	Sí	2	10.0	5	25.0
	No	18	90.0	15	75.0

		15 µg		25 µg	
		Frec.	%	Frec.	%
N		20	100.0	20	100.0
IC 95%		(1.2; 31.7)		(8.6; 49.1)	
T42	N	20	100.0	18*	100.0
	Sí	10	50.0	16	88.9
	No	10	50.0	2	11.1
	IC 95%	(31.5; 76.9)		(65.3; 98.6)	
T56	N	20	100.0	19*	100.0
	Sí	15	75.0	15	78.9
	No	5	25.0	4	21.1
	IC 95%	(50.9; 91.3)		(54.4; 93.9)	
T70	N	15**		16***	
	Sí	12	80.0	15	93.8
	No	3	20.0	1	6.3
	IC 95%	(51.9; 95.7)		(69.8; 99.8)	
T84	N	14***		16***	
	Sí	13	92.9	15	93.8
	No	1	7.1	1	6.3
	IC 95%	(66.1; 99.8)		(69.8; 99.8)	

\* Un sujeto no vino a extracción en T42 y uno por abandono voluntario.

\*\* Un sujeto no vino a extracción en T70 y cuatro abandonaron voluntariamente

\*\*\* Dos sujetos con PCR positivos (uno después de la segunda dosis y otro después de la tercera), un embarazo y un abandono voluntario.



**Figura 7. Intervalos de confianza para la proporción de sujetos con seroconversión según concentración de anticuerpos IgG anti-RBD**

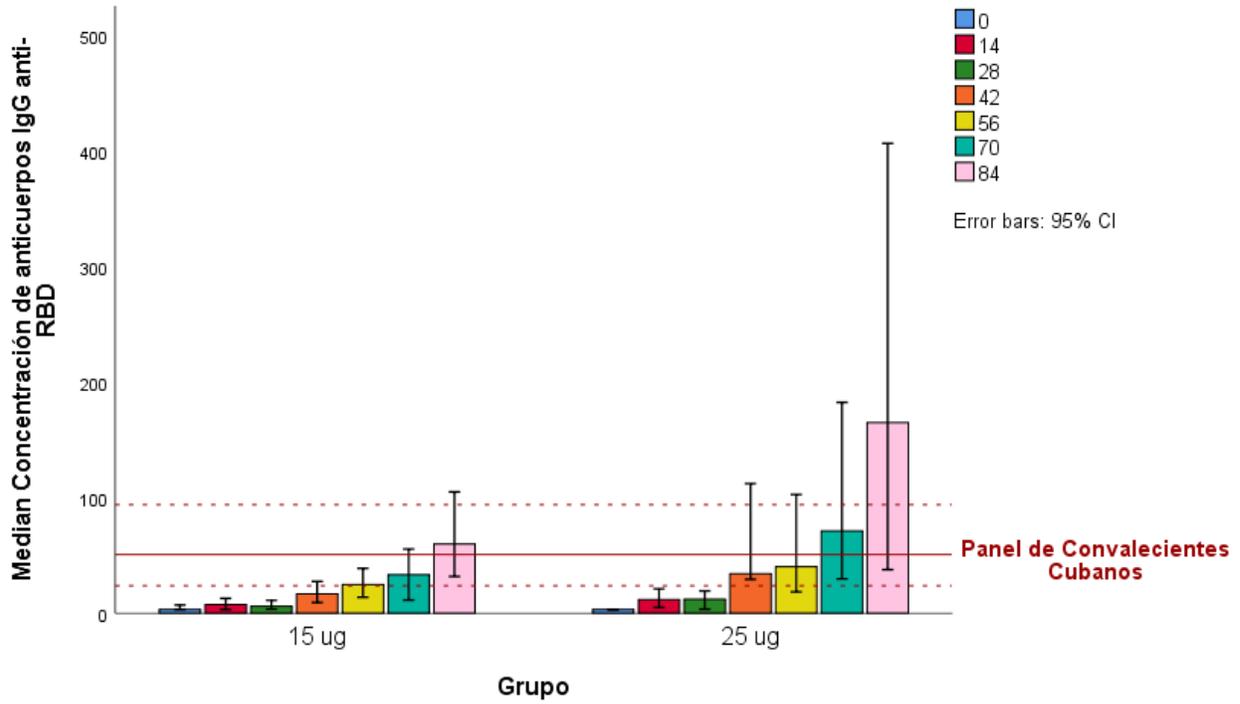
La cinética en la concentración de Ac. se muestra en la **Tabla 21**. Se observa el mismo comportamiento que con los títulos de Ac. A partir de los 14 días de administrada la primera dosis, se detecta en ambos grupos un incremento significativo de la mediana respecto al tiempo 0. En el grupo vacunado con 25 µg, se detecta además un incremento significativo posterior a la tercera dosis respecto a T56 (a los 28 días después de la tercera dosis), lo cual evidencia el impacto de la tercera dosis, (**Figura 8-A y B**). La **Figura 8-C** representa los cambios en la cinética individual de ambos grupos. Se aprecia la superioridad en la pendiente de los cambios para el grupo de mayor dosis (25 µg), así como la proporción de sujetos que superan la mediana observada en el panel de convalecientes cubanos (N=68).

**Tabla 21. Concentración de anticuerpos IgG anti-RBD, alfa corregido=0.0042**

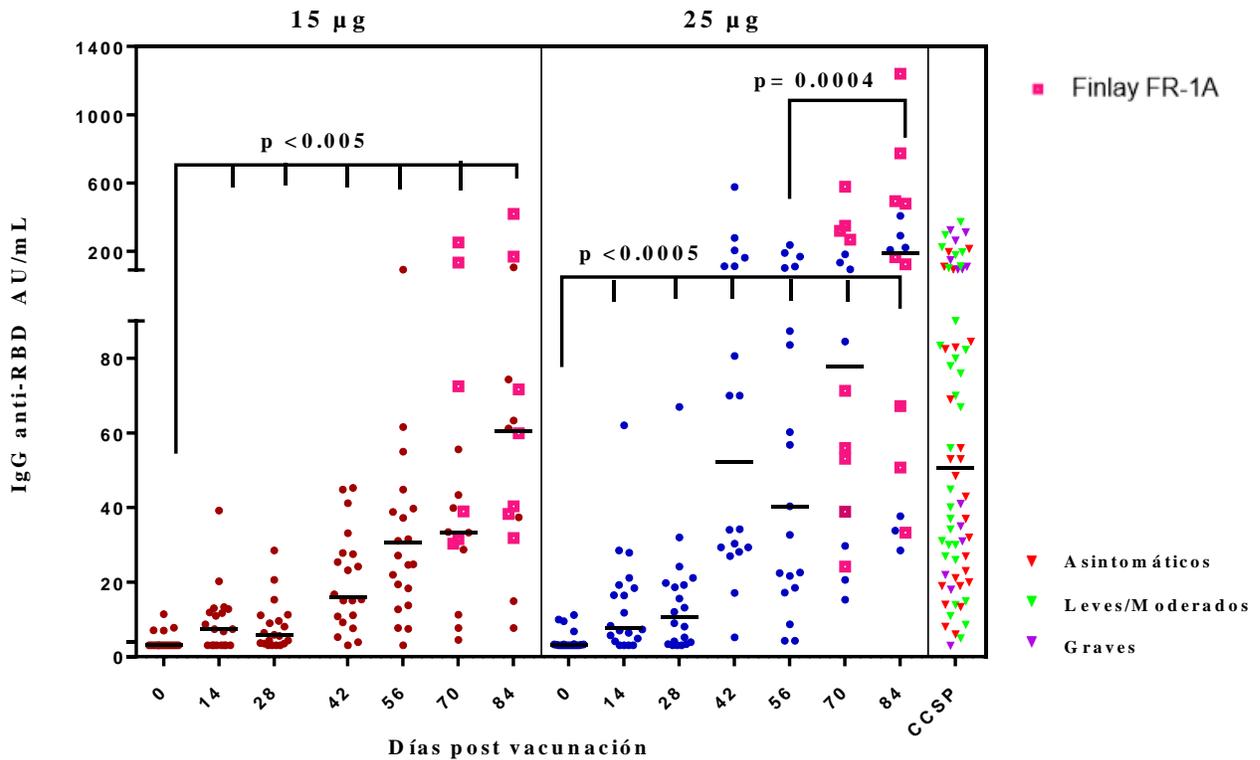
		15 µg		25 µg	
N		20	100.0	20	100.0
T0	Mediana	3.1		3.2	
	(Percentiles 25-75)	(3.1; 3.1)		(3.1; 3.4)	
T14	Mediana	7.4		7.8	
	(Percentiles 25-75)	(3.1; 12.6)		(4.3; 19.0)	
	Wilcoxon (p) vs. 0	0.003		0.000327	
T28	Mediana	5.8		10.5	
	(Percentiles 25-75)	(3.5; 10.7)		(3.5; 19.6)	
	Wilcoxon (p) vs. 0	0.003		0.000292	
T42	Mediana	16.0		52.1	
	(Percentiles 25-75)	(9.6; 27.7)		(29.0; 124.7)	
	Wilcoxon (p) vs. 0	0.000132		0.000196	
T56	Mediana	25.9		40.3	
	(Percentiles 25-75)	(14.9; 39.5)		(18.5; 102.9)	
	Wilcoxon (p) vs. 0	0.000132		0.000132	
T70	N	15**		16***	
	Mediana	33.4		77.9	
	(Percentiles 25-75)	(28.7; 55.6)		(32.0; 246.5)	
	Wilcoxon (p) vs. 0	0.001		0.000438	
	Wilcoxon (p) vs. 56	0.061		0.006	
	Tipo de dosis de refuerzo	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2
Mediana	39.9	31.0	71.3	84.5	
(Percentiles 25-75)	(31.5; 133.8)	(8.6; 40.9)	(46.0; 334.4)	(20.6; 134.2)	
Wilcoxon (p) vs. 56	0.018	0.889	0.008	0.735	
T84	N	14**		16***	
	Mediana	60.5		186.7	
	(Percentiles 25-75)	(36.0; 82.0)		(40.9; 460.4)	
	Wilcoxon (p) vs. 0	0.001		0.000438	
	Wilcoxon (p) vs. 56	0.009		0.000438	
	Tipo de dosis de refuerzo	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2
Mediana	59.9	61.2	165.2	208.2	
(Percentiles 25-75)	(38.3; 169.2)	(14.9; 74.3)	(58.9; 633.3)	(33.8; 291.1)	
Wilcoxon (p) vs. 56	0.018	0.128	0.008	0.018	

Panel de convalecientes cubanos: Mediana=50.8 (23.8 – 94.0). \*\* Un sujeto no vino a extracción en T70 y cuatro abandonaron voluntariamente. \*\*\* Dos sujetos por PCR positivos (uno después de la segunda dosis y otro después de la tercera), un embarazo y un abandono voluntario.

A) Medianas de Concentración en el tiempo (datos pareados)



B) Concentración en el tiempo (datos individuales no pareados)



C) **Cinética del cambio individual** (La línea continua representa la mediana del panel de convalecientes cubanos y las discontinuas los percentiles 25 y 75)

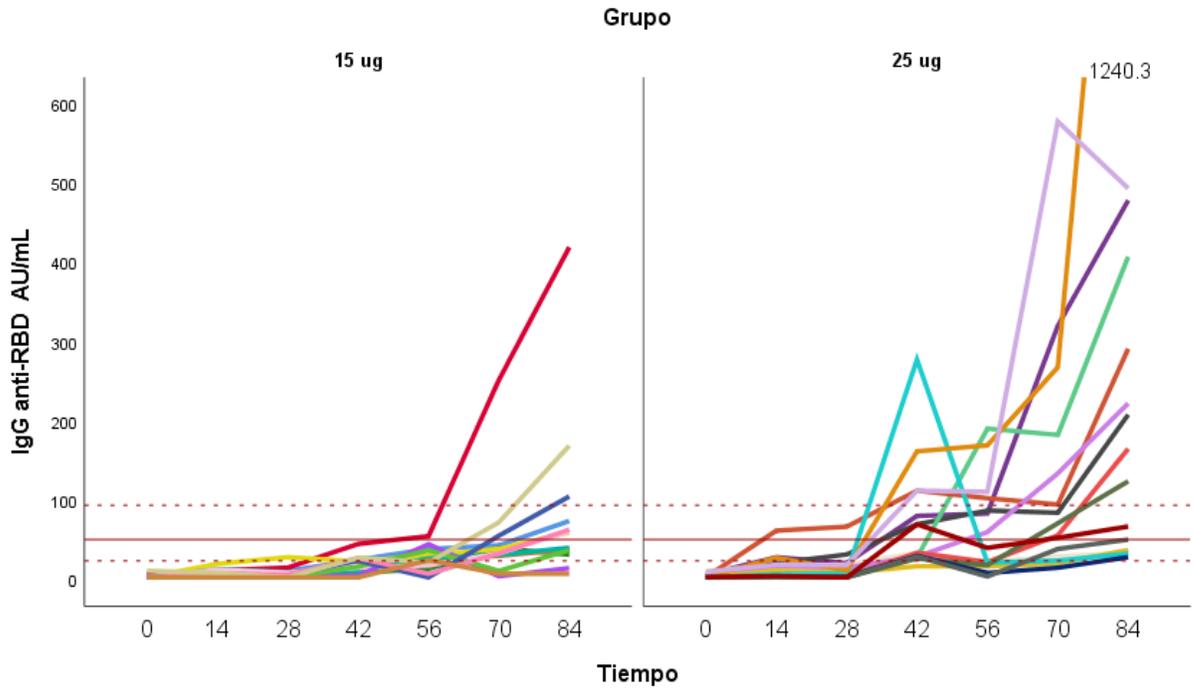
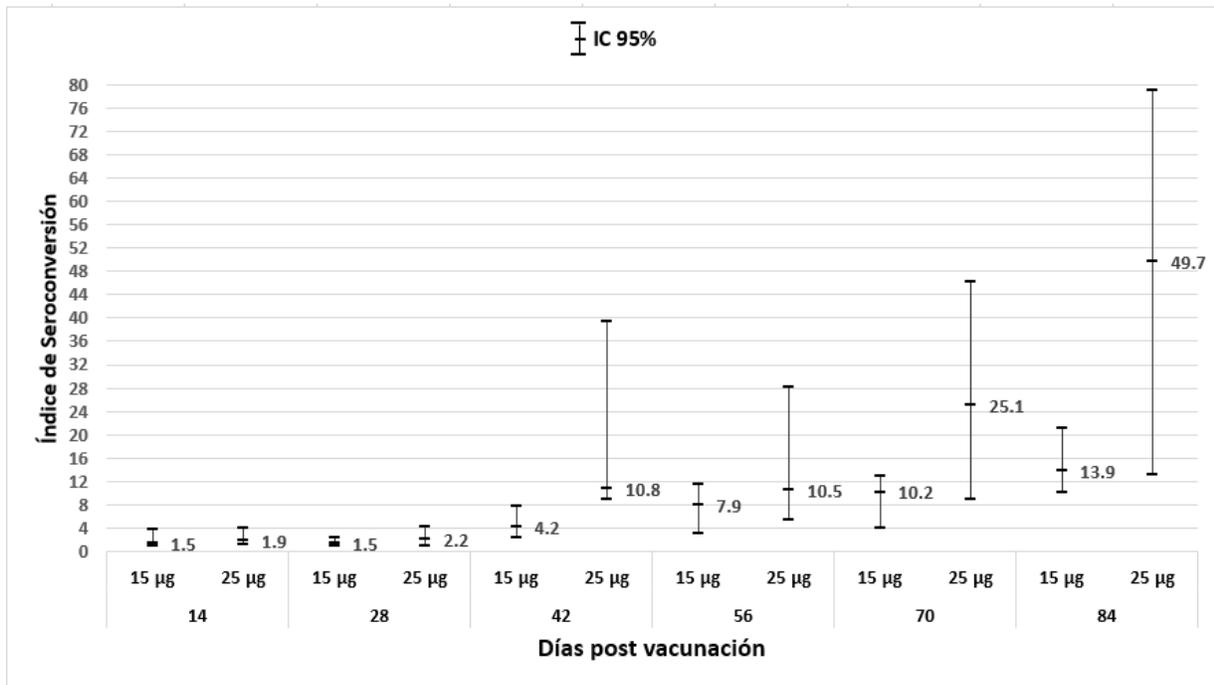


Figura 8. Cinética de la concentración de anticuerpos IgG anti-RBD

A partir de los 42 días, en la fortaleza de 25  $\mu$ g se observó un índice de seroconversión superior a 10 unidades. El impacto de la dosis de refuerzo con FINLAY-FR-1A (50  $\mu$ g de d-RBD+ Al) en el grupo de 25  $\mu$ g respecto a los 56 días es considerable, con una mediana cuatro veces mayor a los 70 días (14 días de la tercera dosis) respecto a la observada a los 56 días y aproximadamente siete veces mayor a los 84 días (28 días posteriores a la tercera dosis), **Tabla 22, Figura 9**.

**Tabla 22. Índice de seroconversión según la concentración de anticuerpos**

		15 $\mu$ g		25 $\mu$ g	
N		20	100.0	20	100.0
T14	Mediana (Percentiles 25-75)		1.5 (1.0; 3.7)		1.9 (1.3; 4.1)
T28	Mediana (Percentiles 25-75)		1.5 (1.1; 2.5)		2.2 (1.1; 4.2)
T42	Mediana (Percentiles 25-75)		4.2 (2.4; 7.7)		10.8 (9.0; 39.4)
T56	Mediana (Percentiles 25-75)		7.9 (3.1; 11.5)		10.5 (5.5; 28.2)
T70	Mediana (Percentiles 25-75)		10.2 (4.0; 12.9)		25.1 (9.0; 46.1)
Tipo de dosis de refuerzo		FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2
Razón dosis 3/ dosis 2 Mediana (Percentiles 25-75)		1.4 (1.2; 3.3)	1.3 (0.3; 3.7)	3.8 (1.4; 5.7)	1.2 (0.9; 1.8)
T84	Mediana (Percentiles 25-75)		13.9 (10.1; 21.1)		49.7 (13.2; 79.0)
Tipo de dosis de refuerzo		FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2
Razón dosis 3/ dosis 2 Mediana (Percentiles 25-75)		2.3 (1.6; 7.7)	1.9 (0.3; 8.2)	6.7 (3.0; 9.6)	2.4 (2.1; 3.3)



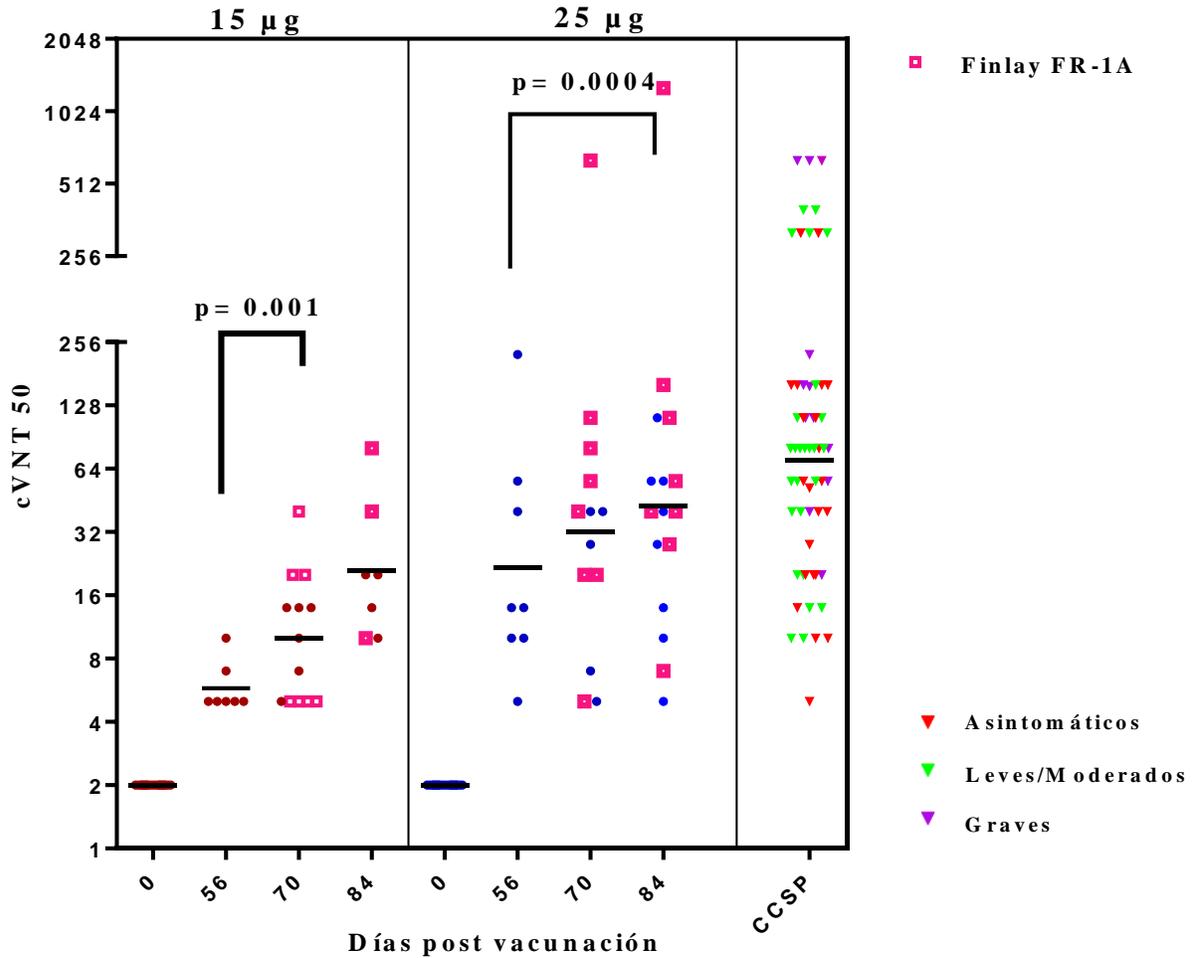
**Figura 9. Índices de seroconversión según concentración de anticuerpos IgG anti-RBD**

La **Tabla 23** resume los resultados respecto a la respuesta según Ac. neutralizantes. A los 56 días el 35% y 42% de los sujetos tenían Ac. neutralizantes, fortaleza de 15 µg y 25 µg, respectivamente. Se detecta un incremento significativo en la MGT posterior a la tercera dosis respecto a la segunda (a los 14 días en la fortaleza de 15 µg y a los 28 días en la fortaleza de 25 µg de administrada la tercera dosis), fundamentalmente determinada por la dosis de refuerzo con FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+ Al); aunque no se detectan diferencias entre estos subgrupos, dado el pequeño tamaño de la muestra. Se observa además, en la fortaleza de 25 µg, un incremento significativo posterior a la tercera dosis, en ambos niveles de dosis respecto al tiempo 56; **Figura 10**. Aunque no se alcanza la MGT del panel de convalecientes cubanos y no es adecuada una comparación formal entre estas, se realizó una comparación de las MGT en T84 contra el valor hipotético de la MGT del panel de convalecientes, para ambos grupos y con ambos tipos de candidatos vacunales usados en la dosis de refuerzo. En el grupo vacunado con 25 µg no se detectan diferencias en T84 respecto a la MGT del panel de convalecientes de manera global ( $p=0.148$ ) ni en el subgrupo de sujetos que recibieron la dosis de refuerzo FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+ Al);  $p=0.876$ .

**Tabla 23. Anticuerpos neutralizantes, alfa corregido=0.004**

			15 µg		25 µg		p (t Student)
			Frecuencia	%	Frecuencia	%	
N			20	100.0	19*	100.0	
T56	Con Ac. neutralizantes	Sí	7	35.0	8	42.1	
		No	13	65.0	11	57.9	
Títulos		MGT	5.8		21.7		0.018
		IC 95%	(4.5; 7.4)		(7.8; 60.3)		
T70	Con Ac. neutralizantes	Sí	13	100.0	13	81.3	
		No	0	0.0	3	18.8	
		McNemar (p)	0.008		0.031		
Títulos		MGT	10.0		32.2		0.010
		IC 95%	(6.6; 15.1)		(14.3; 72.3)		
		t-Student (p) vs. 56	0.001		0.031		
Tipo de dosis de refuerzo			FINLAY-FR-1	FINLAY-FR-2	FINLAY-FR-1	FINLAY-FR-2	
		MGT	10.0	9.9	47.4	17.3	
		IC 95%	(4.4; 22.9)	(6.3; 15.7)	(14.3; 157.3)	(5.0; 60.0)	
		t-Student (p) vs. 56	0.006	--	0.048	0.343	
T84	Con Ac. neutralizantes	Sí	10*	76.9	16	100.0	
		No	3	23.1	0	0.0	
		McNemar (p)	0.070				
Títulos		MGT	16.7		42.4		0.211
		IC 95%	(9.6; 29.2)		(20.8; 86.7)		
		t-Student (p) vs. 56	0.024		0.000364		
Tipo de dosis de refuerzo			FINLAY-FR-1	FINLAY-FR-2	FINLAY-FR-1	FINLAY-FR-2	
		MGT	17.8	15.4	65.6	24.2	
		IC 95%	(6.2; 50.7)	(9.0; 26.1)	(22.0; 195.8)	(9.0; 65.3)	
		t-Student (p) vs. 56	0.050	--	0.018	0.011	

\* Un sujeto pendiente de resultado  
 Panel de convalecientes cubanos: MGT=70.7 (52.1-95.8)



**Figura 10. Anticuerpos neutralizantes**

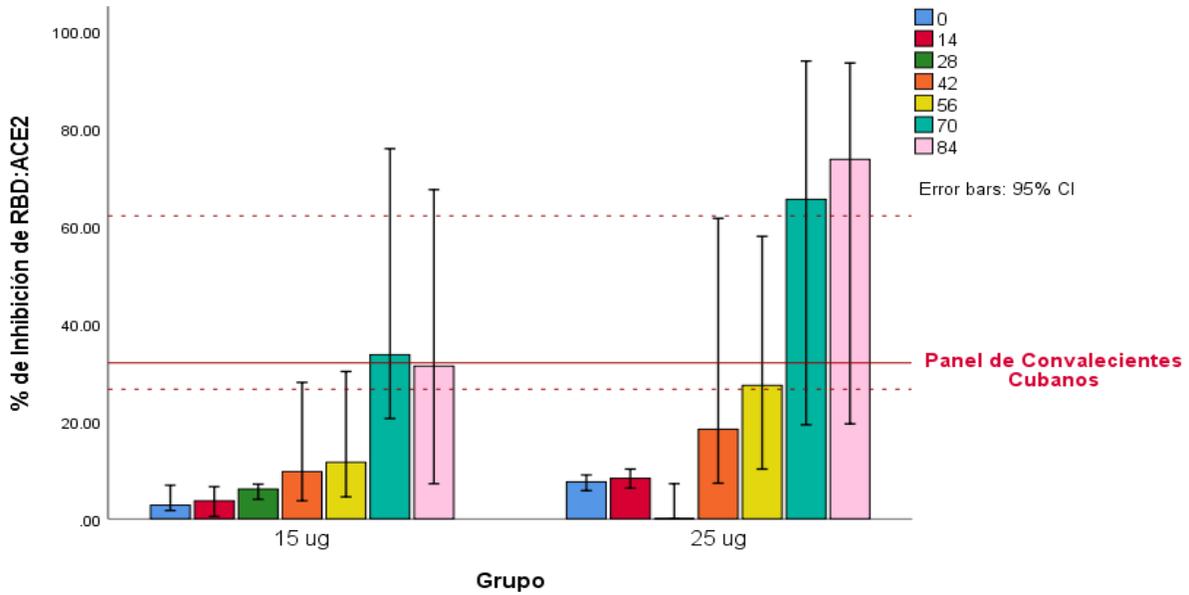
El porcentaje de inhibición de la interacción RBD:ACE2 (**Tabla 24**) muestra un incremento significativo en cada grupo a partir del tiempo 42 respecto al tiempo 0. En ambos grupos de tratamiento se detecta un impacto significativo de la dosis de refuerzo, especialmente se detecta la influencia significativa de la dosis de refuerzo con FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+ Al) en los tratados inicialmente con 25 µg, donde cuantitativamente se logra un incremento superior, **Figura 11-A** (datos pareados) y **Figura 11-B** (datos individuales no pareados).

**Tabla 24. Porcentaje de inhibición de RBD:ACE2, alfa corregido=0.0045**

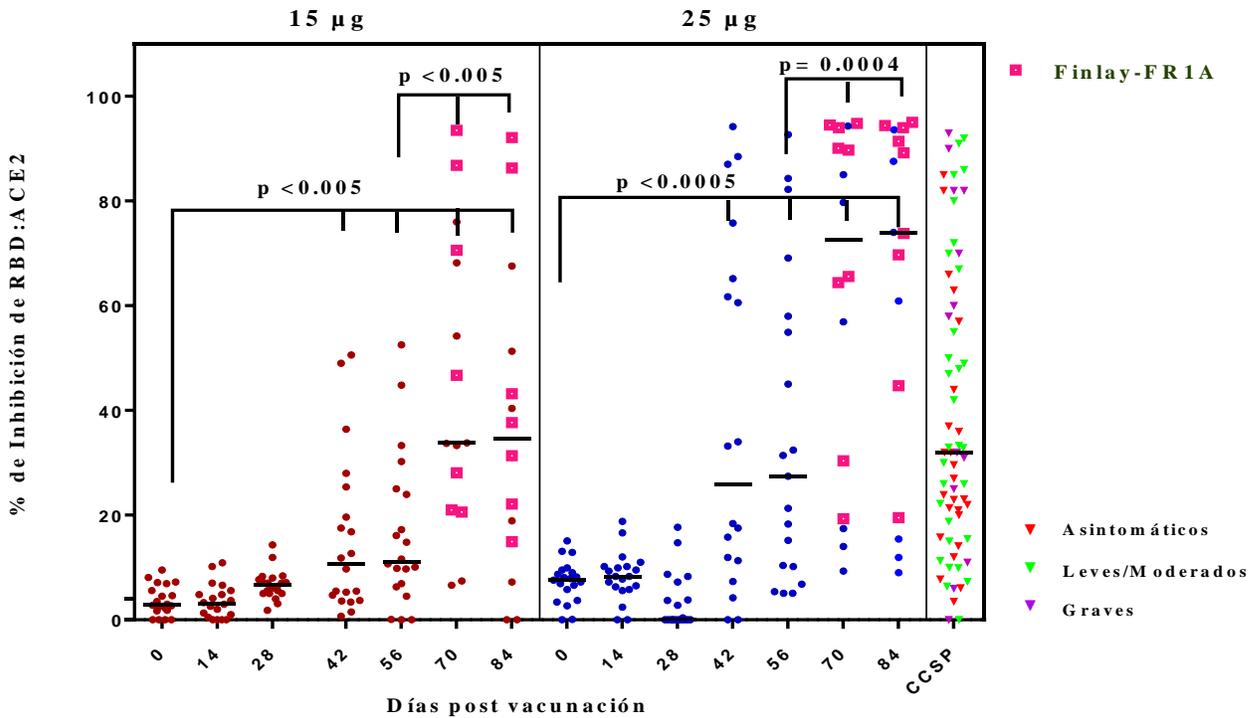
		15 µg		25 µg	
N		20	100.0	20	100.0
T0	Mediana	2.9		7.8	
	(Percentiles 25-75)	(1.7; 6.8)		(4.2; 9.4)	
T14	Mediana	3.2		8.3	
	(Percentiles 25-75)	(0.6; 5.4)		(5.9; 10.2)	
	Wilcoxon (p) vs. 0	0.695		0.455	
T28	Mediana	6.6		0.0	
	(Percentiles 25-75)	(5.0; 7.9)		(0.0; 6.4)	
	Wilcoxon (p) vs. 0	0.011		0.011	
T42	Mediana	10.8		25.8	
	(Percentiles 25-75)	(3.9; 23.9)		(10.3; 67.8)	
	Wilcoxon (p) vs. 0	0.001		0.001	
T56	Mediana	11.2		27.4	
	(Percentiles 25-75)	(6.4; 24.7)		(10.2; 58.0)	
	Wilcoxon (p) vs. 0	0.001		0.000	
T70	N	15**		16***	
	Mediana	33.8		72.6	
	(Percentiles 25-75)	(21.0; 70.6)		(22.1; 93.0)	
	Wilcoxon (p) vs. 0	0.001		0.000	
	Wilcoxon (p) vs. 56	0.001		0.0004	
	Tipo de dosis de refuerzo	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2
	Mediana	46.7	33.8	89.7	56.9
(Percentiles 25-75)	(21.0; 86.8)	(13.9; 64.7)	(47.4; 94.2)	(14.0; 85.0)	
Wilcoxon (p) vs. 56	0.018	0.025	0.008	0.018	
T84	N	14**		16***	
	Mediana	34.5		73.9	
	(25th-75th)	(12.9; 55.4)		(25.8; 93.0)	
	Wilcoxon (p) vs. 0	0.002		0.000	
	Wilcoxon (p) vs. 56	0.004		0.0004	
	Tipo de dosis de refuerzo	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2
	Mediana	37.7	18.9	89.2	60.9
(Percentiles 25-75)	(22.1; 86.3)	(0.0; 51.3)	(57.2; 94.2)	(11.9; 87.6)	
Wilcoxon (p) vs. 56	0.018	0.176	0.008	0.018	

Panel de convalecientes cubanos: Mediana=32.0 (26.6 – 62.2). \*\* Un sujeto no vino a extracción en T70 y cuatro abandonaron voluntariamente. \*\*\* Dos sujetos con PCR positivos (uno después de la segunda dosis y otro después de la tercera), un embarazo y un abandono voluntario

**A) Medianas del porcentaje de inhibición de RBD:ACE2 en el tiempo (datos pareados)**



**B) Porcentaje de inhibición de RBD:ACE2 en el tiempo (datos individuales no pareados)**



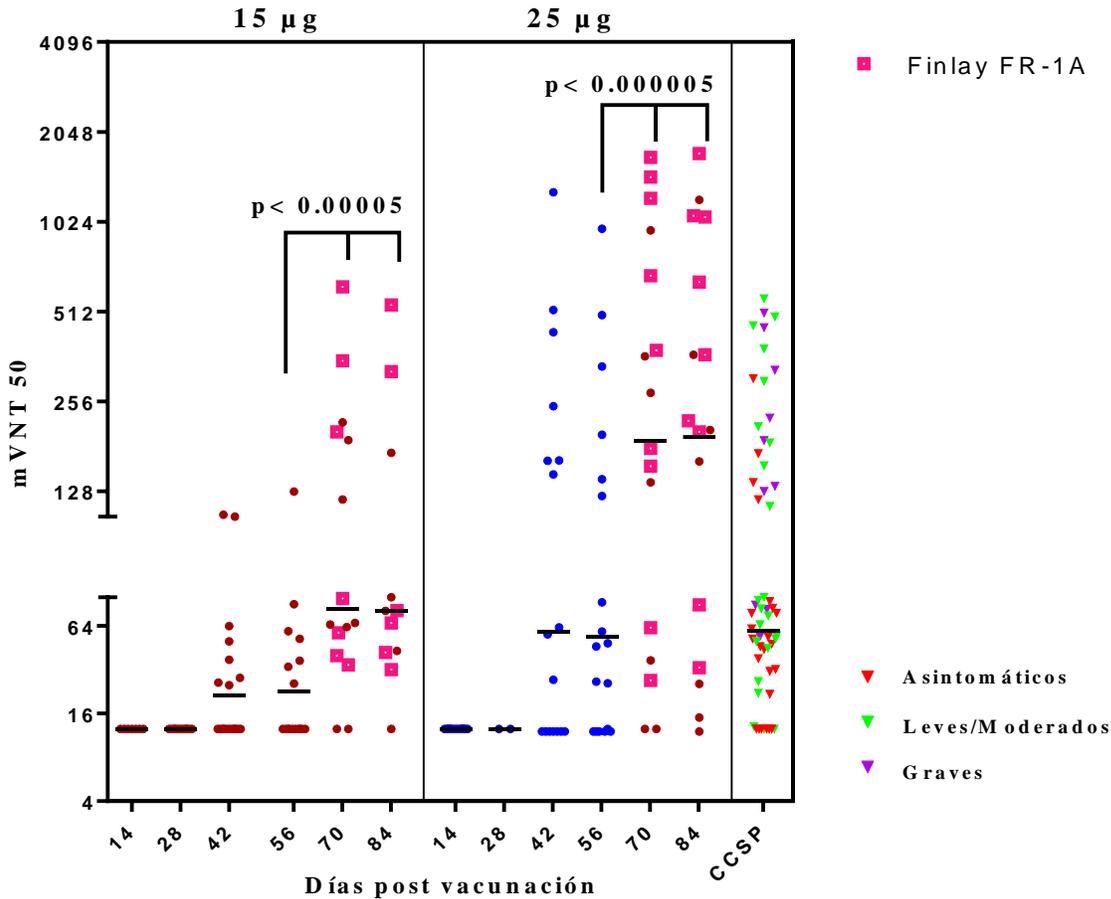
**Figura 11. Porcentaje de inhibición de RBD:ACE2**

Los resultados de la neutralización molecular ó ID50 se muestran en la **Tabla 25, Figura 12**. Se detecta un incremento significativo en ambos grupos luego de la dosis de refuerzo, en ambos casos determinado fundamentalmente por el incremento significativo con la dosis de refuerzo FINLAY-FR-1A.

**Tabla 25. Neutralización molecular ID<sub>50</sub>, alfa corregido=0.008**

		15 µg		25 µg	
T14	N	20		20	
	MGT (IC 95%)	12.5		12.5	
T28	N	20		20	
	MGT (IC 95%)	12.5		12.5	
T42	N	20		18	
	MGT (IC 95%)	21.2 (14.9; 30.3)		57.9 (25.3; 132.5)	
T56	N	20		19	
	MGT (IC 95%)	22.6 (14.9; 34.2)		53.8 (26.4; 109.4)	
	t-Student (p) vs. 42	0.494		0.803	
T70	N	15		16	
	MGT (IC 95%)	83.8 (45.1; 155.6)		188.9 (78.9; 452.3)	
	t-Student (p) vs. 56	0.000035		0.000004	
	Tipo de Dosis de refuerzo	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2
		119.0 (42.4; 333.9)	61.7 (24.7; 154.2)	319.9 (104.0; 983.7)	95.9 (19.8; 465.4)
	t-Student (p) vs. 56	0.000081	0.022441	0.000004	0.009134
T84	N	13		16	
	MGT (IC 95%)	80.7 (39.5; 165.0)		194.1 (82.7; 455.5)	
	t-Student (p) vs. 56	0.000066		0.000002	
	Tipo de dosis de refuerzo	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2	FINLAY-FR-1A	FINLAY-FR-2
		104.0 (31.6; 342.7)	59.4 (17.1; 207.1)	340.0 (125.8; 918.6)	94.5 (18.5; 481.2)
	t-Student (p) vs. 56	0.000204	0.034100	6.6853E-7	0.006063

\* Panel de convalecientes cubanos: MGT=59.3 (41.1– 85.5)



**Figura 12. Neutralización molecular ID50 o mVNT (molecular virus neutralization titer)**

Las correlaciones bivariadas entre las cinco variables de inmunogenicidad a los 56 días y a los 28 días posteriores a la dosis de refuerzo incluida se muestran en la **Tabla 26** y **Tabla 27**, respectivamente. A los 56 días en el grupo de 15 µg se detecta una correlación directa significativa entre los títulos de Ac. IgG vs concentración de Ac. IgG, entre los títulos de Ac. neutralizantes vs porcentaje de inhibición e ID50 y entre el porcentaje de inhibición vs. ID50. En el grupo de 25 µg, se detectan correlaciones significativas entre todos los pares de variables (**Tabla 26**). A los 28 días posteriores a la tercera dosis, en ambos grupos, todas las variables están correlacionadas entre sí, con coeficientes superiores a 0.7 (**Tabla 27**).

**Tabla 26. Correlaciones bivariadas entre las variables de inmunogenicidad a los 56 días**

Grupo			Título_Ac.	Conc_Ac.	Ac._Neutraliz	% Inhib
15 ug	Título_Ac.	r <sup>2</sup> Spearman	1.000			
		p	.			
		N	20			
	Conc_Ac.	r <sup>2</sup> Spearman	.846**	1.000		
		p	.000	.		
		N	20	20		
	Ac._Neutraliz	r <sup>2</sup> Spearman	.445*	.558*	1.000	
		p	.049	.011	.	
		N	20	20	20	
	% Inhib	r <sup>2</sup> Spearman	.189	7	.617**	1.000
		p	.424	.112	.004	.
		N	20	20	20	20
	ID50	r <sup>2</sup> Spearman	.286	.509*	.677**	.917**
		p	.222	.022	.001	.000
		N	17	17	17	16
25 ug	Título_Ac.	r <sup>2</sup> Spearman	1.000			
		p	.			
		N	19			
	Conc_Ac.	r <sup>2</sup> Spearman	.827**	1.000		
		p	.000	.		
		N	19	19		
	Ac._Neutraliz	r <sup>2</sup> Spearman	.793**	.892**	1.000	
		p	.000	.000	.	
		N	19	19	19	
	% Inhib	r <sup>2</sup> Spearman	.815**	.886**	.874**	1.000
		p	.000	.000	.000	.
		N	19	19	19	20
	ID50	r <sup>2</sup> Spearman	.797**	.906**	.882**	.968**
		p	.000	.000	.000	.000
		N	18	18	18	18

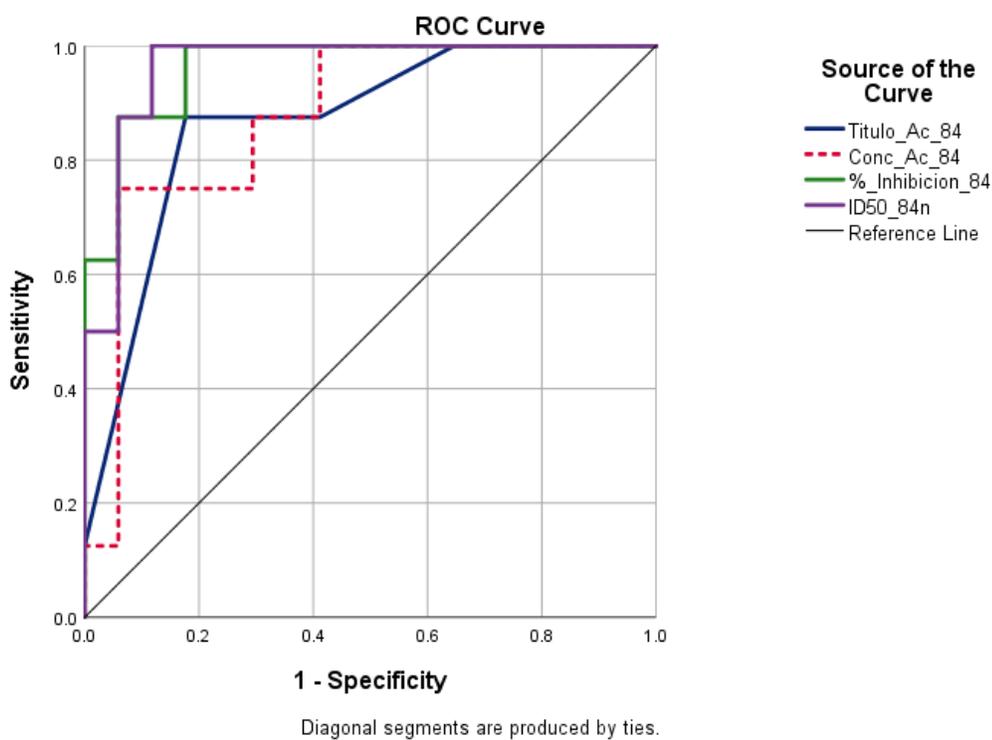
**Tabla 27. Correlaciones bivariadas entre las variables de inmunogenicidad a los 84 días (28 días posteriores a la tercera dosis)**

Grupo			Título_Ac.	Conc_Ac.	Ac._Neutraliz	% Inhib
15 ug	Título_Ac.	r <sup>2</sup> Spearman	1.000			
		p	.			
		N	14			
	Conc_Ac.	r <sup>2</sup> Spearman	.757**	1.000		
		p	.002	.		
		N	14	14		
	Ac._Neutraliz	r <sup>2</sup> Spearman	.706**	.987**	1.000	
		p	.034	.000	.	
		N	9	9	9	
	% Inhib	r <sup>2</sup> Spearman	.576**	.802**	.987**	1.000
		p	.031	.001	.000	.
		N	14	14	14	14
	ID50	r <sup>2</sup> Spearman	.858**	.691**	.925**	.996**
		p	.000	.006	.000	.000
		N	14	14	9	14
25 ug	Título_Ac.	r <sup>2</sup> Spearman	1.000			
		p	.			
		N	16			
	Conc_Ac.	r <sup>2</sup> Spearman	.760**	1.000		
		p	.001	.		
		N	16	16		
	Ac._Neutraliz	r <sup>2</sup> Spearman	.752**	.821**	1.000	
		p	.001	.000	.	
		N	16	16	16	
	% Inhib	r <sup>2</sup> Spearman	.823**	.912**	.930**	1.000
		p	.000	.000	.000	.
		N	16	16	16	16
	ID50	r <sup>2</sup> Spearman	.815**	.898**	.936**	.987**
		p	.000	.000	.000	.000
		N	16	16	16	16

La **Tabla 28** resume la capacidad predictiva de todas las variables de inmunogenicidad estudiadas respecto a la presencia de Ac. neutralizantes a los 56 días (28 días posteriores a la segunda dosis) y a los 84 (28 días posteriores a la dosis de refuerzo). En el caso de la dosis de refuerzo, considerando que la proporción de sujetos con Ac. neutralizantes es elevada, se evaluó la capacidad predictiva de lograr títulos superiores al percentil 25 para el panel de convalecientes cubanos (52.1). A los 56 días todas las variables muestran capacidad predictiva significativa respecto a la presencia de Ac. neutralizantes. A los 28 días posteriores a la dosis de refuerzo, todas las variables estudiadas son capaces de predecir capacidad neutralizante por encima del límite inferior del panel de convalecientes cubanos. Se identifican los puntos de corte en cada caso con elevada sensibilidad y especificidad, **Figura 13**.

**Tabla 28. Capacidad predictiva de las variables de inmunogenicidad respecto a la neutralización**

	Test Result Variable(s)	Area	Punto de corte	Std. Error	Sig	Asymptotic 95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Con	Título_Ac._56	.815	300	.073	.001	.673	.958
Neutralización > 5	Conc_Ac._56	.906	38.0	.054	.000	.800	1.000
	Inhib56corr	.906	24.5	.063	.000	.783	1.000
	ID5056	.913	35.1	.062	.000	.791	1.000
Neutralización > 52.1	TitD3	.868	600	.077	.004	.717	1.000
	ConcD3	.875	114.7	.073	.003	.732	1.000
	InhibD3	.963	71.8	.033	.000	.898	1.000
	ID50D3	.963	212.5	.035	.000	.896	1.000

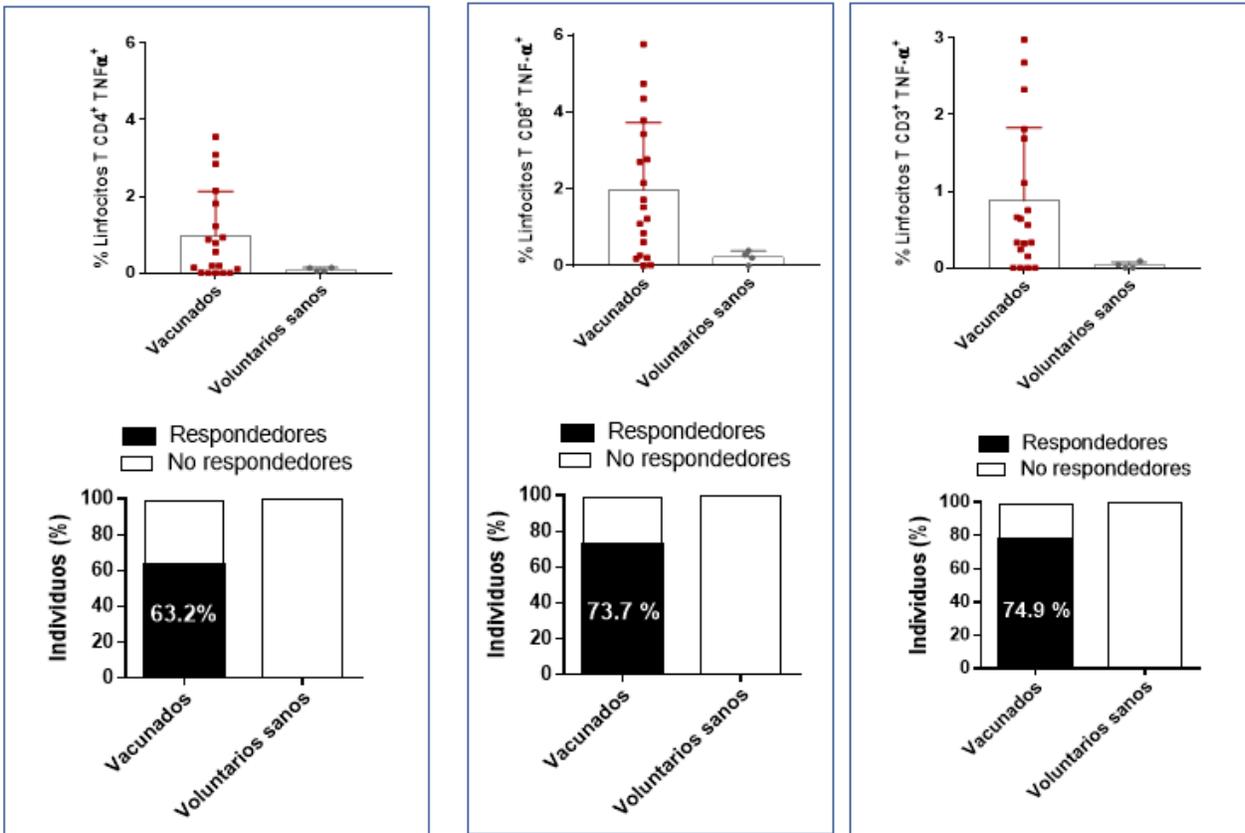


**Figura 13. Curva ROC respecto a la neutralización > 50 posterior a la tercera dosis**

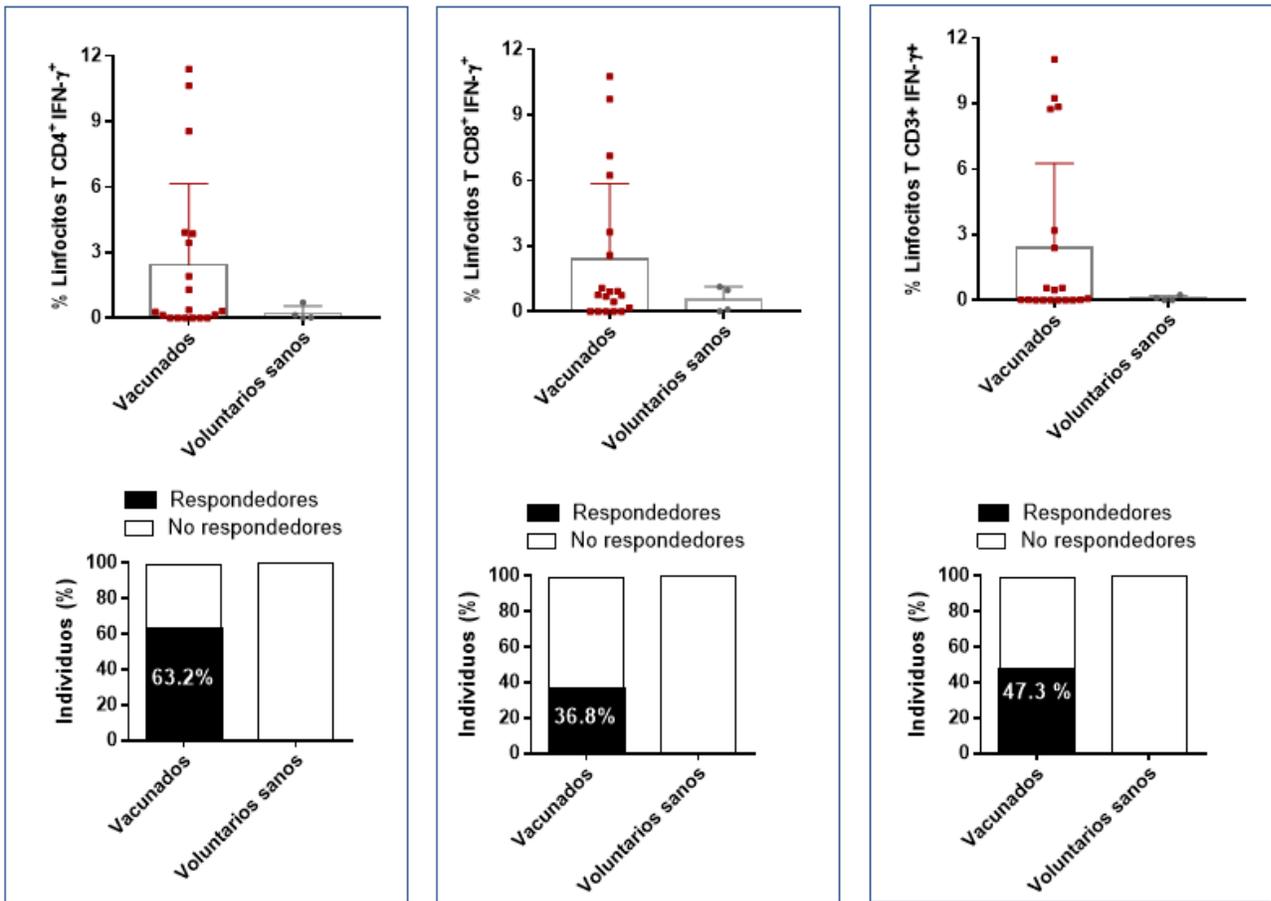
Además de la respuesta humoral, se evaluó la capacidad de la vacunación de inducir respuesta de células T específicas contra el virus SARS-CoV-2 después de la segunda dosis. Se demostró la activación de respuesta de células T CD4+ TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$  (63.2% de los sujetos), característicos de patrón Th1 (**Tabla 29, Figura 14 y Figura 15**), así como respuesta efectora de células T CD8+ TNF $\alpha$ + (73.7% de los sujetos) y T CD8+ IFN $\gamma$ + en un 36.8% de los sujetos.

**Tabla 29. Respuesta celular**

		25 µg	Sujetos sanos	p (U de Mann-Whitney)
	N	19	4	
CD4 <sup>+</sup> TNFα <sup>+</sup>	Media (DE)	0.97 (1.17)	0.09 (0.05)	0.207
	Mediana (Perc 25-75)	0.55 (0.01; 1.81)	0.09 (0.05; 0.14)	
	(Min. Max)	(0.00; 3.56)	(0.05; 0.14)	
CD8 <sup>+</sup> TNFα <sup>+</sup>	Media (DE)	1.96 (1.76)	0.22 (0.16)	0.051
	Mediana (Perc 25-75)	1.52 (0.26; 3.42)	0.24 (0.05; 0.36)	
	(Min. Max)	(0.00; 5.76)	(0.00; 0.39)	
CD3 <sup>+</sup> TNFα <sup>+</sup>	Media (DE)	0.87 (0.96)	0.03 (0.04)	0.033
	Mediana (Perc 25-75)	0.56 (0.15; 1.69)	0.02 (0.00; 0.08)	
	(Min. Max)	(0.00; 2.98)	(0.00; 0.09)	
CD4 <sup>+</sup> IFNγ <sup>+</sup>	Media (DE)	2.43 (3.74)	0.22 (0.33)	0.487
	Mediana (Perc 25-75)	0.32 (0.00; 3.85)	0.08 (0.01; 0.57)	
	(Min. Max)	(0.00; 11.39)	(0.01; 0.71)	
CD8 <sup>+</sup> IFNγ <sup>+</sup>	Media (DE)	2.41 (3.45)	0.56 (0.59)	0.807
	Mediana (Perc 25-75)	0.75 (0.00; 3.63)	0.54 (0.03; 1.10)	
	(Min. Max)	(0.00; 10.76)	(0.01; 1.14)	
CD3 <sup>+</sup> IFNγ <sup>+</sup>	Media (DE)	2.38 (3.89)	0.09 (0.11)	0.320
	Mediana (Perc 25-75)	0.07 (0.00; 3.19)	0.05 (0.00; 0.21)	
	(Min. Max)	(0.00; 11.03)	(0.00; 0.24)	



**Figura 14. Respuesta de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> productores de TNF $\alpha$  ante la estimulación con Peptivator- SARS-CoV-2 en células de sangre periférica de individuos vacunados con la fortaleza de 25  $\mu$ g de RBD-TT conjugado**



**Figura 15. Respuesta de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> productores de IFN $\gamma$ , ante la estimulación con Peptivator- SARS-CoV-2 en células de sangre periférica de individuos vacunados con la fortaleza de 25  $\mu$ g de RBD-TT conjugado.**

Se detallan los datos de eficacia por sujeto en el **Apéndice 16.2.6**.

#### 11.4.2. Temas analíticos/estadísticos

De manera general, se realizaron los análisis planificados, con algunas adiciones que se describen en el **acápito 9.8** *Cambio en la conducción del estudio o en los análisis planificados*.

La hipótesis de seguridad del estudio se pudo evaluar con el nivel de confianza previsto, así como también fue posible evaluar las evidencias de inmunogenicidad.

Los análisis para la variable principal de inmunogenicidad prevista en el protocolo (seroconversión mayor o igual a cuatro veces el título de Ac. IgG anti-RBD respecto al inicio), se realizaron según el principio de ITT y PP.

El listado de los datos de los sujetos utilizados por el promotor para los análisis estadísticos se relaciona en el **Apéndice 16.2** Listados de datos de los sujetos. Las tablas de salidas que apoyan los resultados mayores y las conclusiones relacionadas en este informe se encuentran disponibles en formato digital, en caso de que se solicite, para la revisión estadística de la autoridad reguladora.

#### **11.4.2.1 Ajustes para las covarianzas**

No procede.

#### **11.4.2.2 Manipulación de los abandonos y de datos perdidos.**

Se describen en este informe las características demográficas y de base de los 40 sujetos incluidos.

Los análisis para la variable principal de inmunogenicidad prevista en el protocolo (seroconversión mayor o igual a cuatro veces el título de Ac. IgG anti-RBD respecto al inicio), se realizaron por protocolo y según el principio de ITT, completando los sujetos que interrumpieron como no respuesta y según la clasificación de la evaluación previa al abandono.

#### **11.4.2.3 Análisis interino y monitoreo de datos**

Se realizaron los análisis intermedios previstos por parte del Comité Independiente de Monitoreo de Datos tanto para la evaluación de seguridad del candidato vacunal (cuatro de seguridad) como de inmunogenicidad temprana (un informe). El primer informe de seguridad incluyó los resultados hasta los siete días de administrada la primera dosis de menor fortaleza del candidato FINLAY-FR-2 (15 µg de RBD conjugado a TT). El segundo se circunscribió a los resultados hasta los siete días de administrada la primera dosis de la fortaleza mayor FINLAY-FR-2 (25 µg de RBD conjugado a TT). El tercero refirió los resultados hasta los siete días de administrada la segunda dosis de menor fortaleza del candidato FINLAY-FR-2; y el cuarto los resultados hasta los siete días de administrada la segunda dosis de la fortaleza mayor FINLAY-FR-2. Todos los informes se sometieron a la evaluación de la autoridad reguladora cubana (CECMED) y se pueden consultar en el **Apéndice 16.1.9 Documentación de los métodos estadísticos**.

#### **11.4.2.4 Estudios multicéntricos**

No procede.

#### **11.4.2.5 Comparaciones múltiples/multiplicidad**

Teniendo en cuenta que las variables de inmunogenicidad se evaluaron en diferentes momentos en el tiempo y que se incluyó la evaluación de la mejor dosis de refuerzo, se realizaron los ajustes de

---

multiplicidad correspondientes a cada análisis, corrigiendo el error de tipo I por el número de comparaciones realizadas con cada una de las variables.

#### **11.4.2.6 Uso de un “subgrupo de eficacia” en los sujetos**

En el análisis se mostraron los resultados de las variables de efecto (inmunogenicidad) considerando los escenarios PP e ITT. No se consideraron otros subgrupos de eficacia.

#### **11.4.2.7 Estudios de control activo destinados a mostrar equivalencia**

No procede.

#### **11.4.2.8 Examen de los subgrupos**

No se realizan análisis de subgrupos.

#### **11.4.3. Tabulación de los datos de respuesta individual**

Se especifican en el **Apéndice 16.2.6** los datos de cada una de las variables de inmunogenicidad evaluadas.

#### **11.4.4. Dosis del medicamento, concentración del medicamento y relación con la respuesta.**

La fortaleza de 25 µg mostró mejores resultados desde el punto de vista inmunológico a partir de los 14 días posteriores a la primera dosis, lo que permitió el avance de la misma a las posteriores etapas de desarrollo (dosis que se está empleando en los estudios Fase II y fase III, en curso). Por otro lado, la dosis de refuerzo con FINLAY-FR 1A tuvo mayor impacto en el incremento de todos los parámetros inmunológicos evaluados, como pudo constarse en las tablas de los resultados de cada uno.

Un listado de la dosis recibida por sujeto se tabuló en el **Apéndice 16.2.5**

#### **11.4.5. Interacciones medicamento-enfermedad y medicamento-medicamento**

Se resumen en la **Tabla 30** los medicamentos concomitantes. De manera global, cinco sujetos usaron algún tratamiento concomitante, un 100% para tratar algún evento EA, siendo el de mayor frecuencia la cefalexina y el captopril en dos casos cada uno.

**Tabla 30. Tratamientos concomitantes**

Tratamiento concomitante		25 µg		15 µg	
		Frecuencia	%	Frecuencia	%
N		20	100.0	20	100.0
Con algún tto	Sí	3	15.0	2	10.0
	No	17	85.0	18	90.0
Para tratar EA	Sí	3	15.0	2	10.0
	No	17	85.0	18	90.0
	Benadrilina	1	5.0		
	Hidrocortizona	1	5.0		
	Solución salina fisiológica a 0.9%	1	5.0		
	Cefalexina	2	10.0		
	Aspirina			1	5.0
	Dipirona			1	5.0
	Captopril			2	10.0

#### 11.4.6. Presentaciones por sujetos

Se muestran en el **Apéndice 0** los datos individuales respecto a la terapia concomitante.

#### 11.4.7. Conclusiones de la eficacia

1. La respuesta inmune (índice de seroconversión  $\geq 4$ ) fue superior al 50% desde los 14 días posteriores a la segunda dosis y superior al 60% con elevada probabilidad. Se alcanzó aproximadamente un 90% de seroconversión para la respuesta de Ac. específicos anti-RBD después de la tercera dosis con cualquiera de las dos formulaciones evaluadas como dosis de refuerzo.
2. Se detectó un impacto significativo de la tercera dosis, fundamentalmente determinado por la dosis de refuerzo con FINLAY-FR-1A, y de mayor magnitud en la fortaleza de 25 µg, con niveles de concentración de Ac., porcentaje de inhibición e ID50 superiores al panel de convalecientes cubanos.
3. Se logró un incremento significativo en la proporción de sujetos con anticuerpos neutralizantes posterior a la dosis de refuerzo.
4. En la fortaleza de 25 µg se alcanzaron anticuerpos neutralizantes superiores a la fortaleza de 15 µg, además de un incremento significativo tanto a los 14 como a los 28 días de la

dosis de refuerzo respecto al tiempo 56. No se superan los niveles del panel de convalecientes cubanos. En el grupo vacunado con 25 µg no se detectó diferencias en T84 respecto a la MGT de anticuerpos neutralizantes del panel de convalecientes de manera global ( $p=0.148$ ) ni en el subgrupo de sujetos que recibieron la dosis de refuerzo Finlay-FR 1A ( $p=0.876$ ).

- Se demostró la inducción de respuesta de células T específicas contra el SARS-COV-2.

## 12. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

### 12.1 El grado de exposición

El estudio estableció un tiempo de exposición al tratamiento de hasta 88 días (una administración cada 28 días, dos dosis y una dosis de refuerzo entre 45 y 60 días posteriores a la segunda dosis). Todos los sujetos recibieron la dosis de refuerzo entre los 48 y 58 días posteriores a la segunda dosis.

**Tabla 31. Exposición al medicamento de ensayo**

Grupo		Número de sujetos y dosis recibida			Duración del tratamiento (días)		Exposición Total	
		Una	Dos	Tres	Media	Rango (min-max)	Media	Rango (min-max)
15 µg	(n=20)	20	20	16	74.2	28-86	42.0	30-45
25 µg	(n=20)	20	19	16	68.8	28-76	70.0	25-75

### 12.2 Eventos adversos

#### 12.2.1 Breve resumen de los eventos adversos

En la población analizada se comunicaron los eventos EA que ocurrieron a partir de la primera administración del candidato vacunal en estudio. En la población de 40 sujetos, un 40% presentó algún EA. Se presentaron 23 EA de 12 tipos diferentes. La mayoría de intensidad leve, no solicitados y un 52% de estos consistentes con la vacunación, aunque solo un 13% estuvo relacionado con el producto en investigación (tres eventos de dolor). En general, ocurrieron en las primeras 24 horas. En dos sujetos se presentaron EA severos no relacionados (intoxicación alimentaria y dengue). No se presentó ningún EAG consistente con la vacunación; ocurrió un EAG (dengue: requirió hospitalización), pero no se relacionó con la vacunación, por lo cual no

constituyó la causa de interrupción del sujeto. El criterio de interrupción definido en el protocolo establecía “Aparición de EAG con relación de causalidad”. Este sujeto interrumpe por abandono voluntario, en el rango de los 14 días permitidos para reprogramar la segunda dosis, por presentar problemas de salud un familiar, que le impidió asistir a las evaluaciones correspondientes (**Tabla 32**).

**Tabla 32. Resumen de los eventos adversos**

	15 µg	25 µg	Total
N	20	20	40
Sujetos con al menos un EA	6 (30.0)	10 (50.0)	16 (40.0)
Sujetos con algún EA relacionado con el tratamiento	2 (10.0)	7 (35.0)	9 (22.5)
Sujetos con al menos un EAG	0	1 (5.0)	1 (2.5)
Sujetos con al menos un EAG relacionado	0	0	0
P (toxicidad grave)	0.0476	0.0476	0.0244
P (toxicidad grave) > 0.05	0.3405	0.3405	0.1221
Sujetos con al menos un EA severo	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (5.0)
Sujetos con al menos un EA severo relacionado	0	0	0
Total de EA notificados	10	13	23
EA relacionados con el tratamiento	2 (20.0)	10 (76.9)	13 (56.5)
EAG	0 (0)	1 (7.7)	1 (4.3)
EAG relacionados con el tratamiento	0 (0)	0 (0)	0 (0)
EA severos	1 (10.0)	1 (7.7)	2 (8.7)
EA severos relacionados con el tratamiento	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<i>Intoxicación alimentaria</i>	<i>Dengue</i>	
Interrupciones	4 (20.0)	4 (20.0)	0
	No debido a EA	4 (20.0)*	8 (20.0)
Muertes	0	0	0

\* 2 PCR+ (uno después de 2da y otro de 3ra dosis), 1 embarazo antes de la tercera dosis.

### 12.2.2 Presentación de los eventos adversos

En la **Tabla 33** se identifica la frecuencia de cada EA observado (respecto al total de EA en cada fortaleza) por intensidad y causalidad. Se especifica en cada caso las iniciales de los sujetos en los que se refirió cada uno.

**Tabla 33. Eventos adversos: número observado y tasa, con identificación de los sujetos**

	Leve		Moderado		Severo		Total		Total
	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
<b>Fortaleza 15 µg – Numero de EA: 10</b>									
Intoxicación alimentaria						1 (10%)		1 (10%)	1 (10%)
						06-ERL			
Celulitis				1 (10%)				1 (10%)	1 (10%)
				07-YSR					
Bronquitis aguda				1 (10%)				1 (10%)	1 (10%)
				14-ABG					
Hipertensión arterial	2 (20%)	1 (10%)					2 (20%)	1 (10%)	3 (30%)
	13-MGPS	09-HGV							
	18-APS								
Rinitis		1 (10%)						1 (10%)	1 (10%)
		18-APS							
Secreción nasal		1 (10%)						1 (10%)	1 (10%)
		09-HGV							
Tos seca		1 (10%)						1 (10%)	1 (10%)
		09-HGV							
Sinusitis aguda		1 (10%)						1 (10%)	1 (10%)
		14-ABG							
<b>Fortaleza 25 µg – Numero de EA: 13</b>									
Cefalea	1 (7.7%)						1 (7.7%)		1 (7.7%)
	37-ZBP								
Dengue						1 (7.7%)		1 (7.7%)	1 (7.7%)
						23-ACA			
Dolor	4 (30.8%)						4 (30.8%)		4 (30.8%)
	21-YCB								
	28-YCR								
	34-EVR								
Hipertensión arterial	3 (23.1%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)				4 (30.8%)	1 (7.7%)	5 (38.5%)
	32-GCAR	31-ECMH	36-WBR						

	Leve		Moderado		Severo		Total		Total
	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
	33-MCG								
	37-ZBP								
Rinitis alérgica		1 (7.7%)						1 (7.7%)	1 (7.7%)
		26- RMBR							
Taquicardia	1 (7.7%)						1 (7.7%)		1 (7.7%)
	37-ZBP								

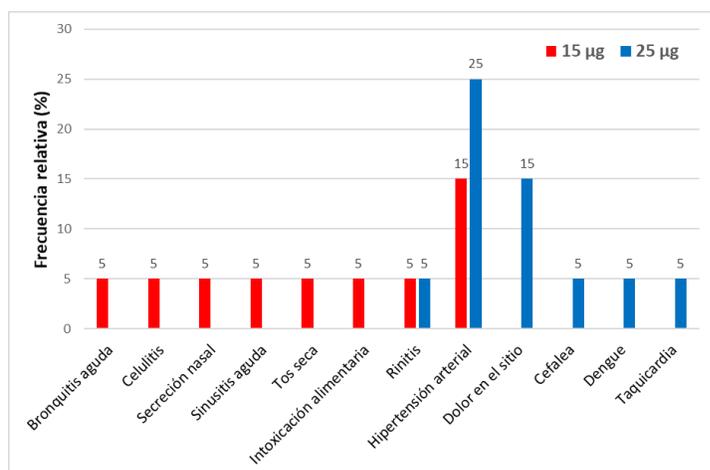
### 12.2.3 Análisis de los eventos adversos

La **Tabla 32** resume las características globales relacionadas con la seguridad. Un 40% de los sujetos presentó algún EA (30% y 50% en ambas dosis, respectivamente). No se informaron EAG consistentes con la vacunación. Las probabilidades de toxicidad grave, asumiendo una distribución inicial no informativa beta (1,1) son de 0.05 en cada grupo y de 0.02 de manera global. A pesar del pequeño tamaño de muestra en los dos grupos, la probabilidad de toxicidad grave inadmisibles (superior al 5%) es inferior a 0.40, con lo que no se satisfizo el criterio de parada por toxicidad. Se reportaron dos sujetos con EA severos (uno en cada grupo: intoxicación alimentaria y dengue no consistentes con la vacunación).

La frecuencia de sujetos con cada EA se resumió en la **Tabla 34**. Solo se presentó un tipo de EA solicitado de carácter local, dolor en tres sujetos de la fortaleza de 25 µg. El resto de los eventos fueron no solicitados y de carácter sistémico. El EA de mayor frecuencia en ambos grupos de tratamiento fue la hipertensión arterial (15% y 25% respectivamente). El resto de los eventos se presentaron en un sujeto cada uno (**Figura 16**).

**Tabla 34. Frecuencia de sujetos con eventos adversos**

			15 µg		25 µg		Total	
			Frec	%	Frec	%	Frec	%
N			20	100	20	100	40	100
Con algún EA			6	30.0	10	50.0	16	40.0
Solicitado	Local	Dolor en el sitio	0	0.0	3	15.0	3	7.5
No Solicitado	Sistémico	Bronquitis aguda	1	5.0	0	0.0	1	2.5
		Celulitis	1	5.0	0	0.0	1	2.5
		Rinitis	1	5.0	1	5.0	2	5.0
		Secreción nasal	1	5.0	0	0.0	1	2.5
		Sinusitis aguda	1	5.0	0	0.0	1	2.5
		Tos seca	1	5.0	0	0.0	1	2.5
		Cefalea	0	0.0	1	5.0	1	2.5
		Dengue	0	0.0	1	5.0	1	2.5
		Hipertensión arterial	3	15.0	5	25.0	8	20.0
		Intoxicación alimentaria	1	5.0	0	0.0	1	2.5
		Taquicardia	0	0.0	1	5.0	1	2.5
Total de EA			10		13		23	
Número de EA por sujeto	Media ± DE		0.5 ± 0.9		0.6 ± 0.8		0.6 ± 0.8	
	Mediana ± RI		0 ± 1		0.5 ± 1		0 ± 1	
	(Mín.; Máx.)		(0; 3)		(0; 3)		(0; 3)	


**Figura 16. Frecuencia de eventos adversos**

La caracterización global de los EA se muestra en la **Tabla 35**. Se presentaron tres eventos de intensidad moderada (celulitis y bronquitis aguda en el grupo de 15 µg e hipertensión arterial en el grupo de 25 µg) y dos eventos de intensidad severa (un evento de Intoxicación alimentaria en el grupo de 15 µg y un evento de dengue en el grupo de 25 µg). Consistentes con la vacunación se presentaron 12 eventos (52.1%), en este caso, relacionados con la vacuna se notificaron tres eventos de dolor (13.0%) y consistentes, pero por condiciones inherentes al vacunado, se notificaron seis eventos de hipertensión arterial, un evento de cefalea, un evento de dolor y un evento de taquicardia (39.1%).

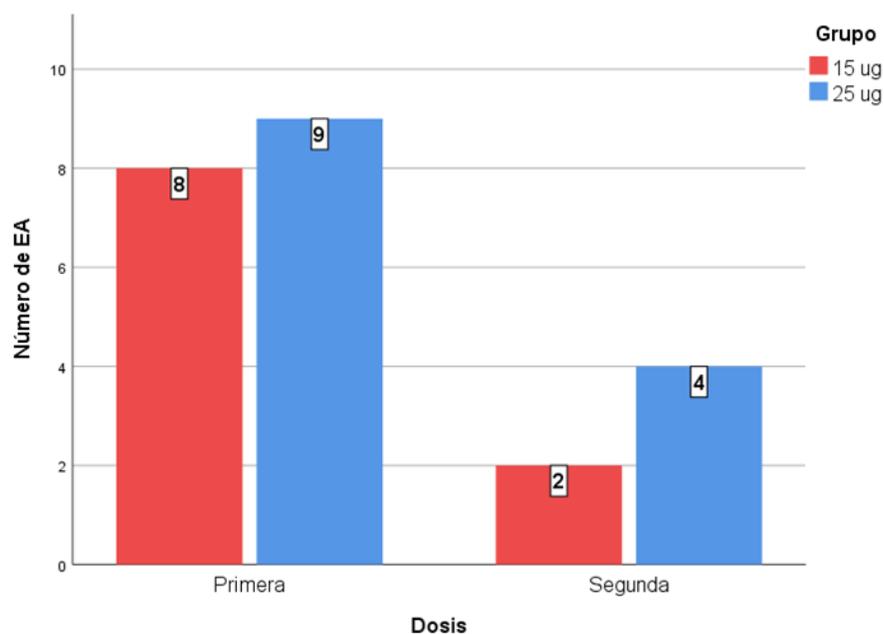
No se presentaron EAG relacionados, solo el EA de dengue fue clasificado como grave (por requerir hospitalización) y severo. Todos los eventos fueron recuperados completamente, excepto el dengue que fue clasificado como recuperado con secuelas, dado que el sujeto por razones personales no se realizó los exámenes indicados que permitieran verificar el cierre del evento. Más del 80% fueron de tipo sistémicos y no solicitados. Aparecieron fundamentalmente en las primeras 24 horas.

No se presentaron EA posteriores a la tercera dosis. La **Figura 17** muestra que 17 de 23 eventos ocurrieron posteriores a la primera dosis (73.9%) y un 26% posterior a la segunda dosis, ligeramente superior en la fortaleza de 25 µg.

**Tabla 35. Caracterización global de los eventos adversos**

Caracterización global		15 µg		25 µg		Total	
		Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
N		10	100.0	13	100.0	23	100.0
Intensidad	Leve	7	70.0	10	83.3	17	77.3
	Moderado	2	20.0	1	8.3	3	13.6
	Severo	1	10.0	1	8.3	2	9.1
		Celulitis, Bronquitis aguda (Moderados) Intoxicación alimentaria (Severo)		Hipertensión arterial (Moderado) Dengue (Severo)			
Gravedad	Grave	0	0	1	7.7	1	4.3
	No Grave	10	100.0	12	92.3	22	95.7

Caracterización global		15 µg		25 µg		Total	
		Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
N		10	100.0	13	100.0	23	100.0
Causalidad	Consistente con la vacunación (relacionados con la vacuna)	0	0	3	23.1	3	13.0
			<i>Dolor (3)</i>				
	Consistente con la vacunación (condiciones inherentes al vacunado)	2	20.0	7	53.8	9	39.1
			Hipertensión arterial (2)		Hipertensión arterial (4), Taquicardia (1), Cefalea (1), Dolor (1)		
Inconsistente con la vacunación		8	80.0	3	23.1	11	47.8
Resultado	Recuperado	10	100.0	12	92.3	22	95.7
	Recuperado con secuelas	0	0.0	1	7.7	1	4.3
					Dengue		
Tipo	Locales	0	0	4	30.8	4	17.4
	Sistémicos	10	100.0	9	69.2	19	82.6
Solicitados	Solicitados	0	0	4	30.8	4	17.4
	No solicitados	10	100.0	9	69.2	19	82.6
Duración (horas)	≤ 24 horas	3	30.0	9	69.2	12	52.2
	24-48 horas	3	30.0	1	7.7	4	17.4
	48-72 horas	1	10.1	1	7.7	2	8.7
	> 72 horas	3	30.0	0	0.0	3	13.0
	No especificado	0	0.0	2	15.4	2	8.7



**Figura 17. Frecuencia de eventos adversos posterior a cada dosis**

La **Tabla 36** describe la caracterización de cada EA informado.

**Tabla 36. Caracterización de cada evento adverso**

		15 µg		25 µg	
Caracterización		Frec.	%	Frec.	%
<b>Dolor local</b>		0	0	4	100
Intensidad	Leve	--	--	4	100
Gravedad	No grave	--	--	4	100
Resultado	Recuperado	--	--	4	100
Causalidad	Consistente (A1)	--	--	3	75.0
	Consistente (A4)	--	--	1	25.0
<b>Hipertensión arterial</b>		3	100	5	100
Intensidad	Leve	3	100	4	80.0
	Moderado	0	0	1	20.0
Gravedad	No grave	3	100	5	100
Resultado	Recuperado	3	100	5	100
Causalidad	Consistente (A4)	5	100	1	20.0
	Inconsistente	0	0	4	80.0
<b>Bronquitis aguda</b>		1	100	0	0
Intensidad	Moderado	1	100	--	--
Gravedad	No grave	1	100	--	--

		15 µg		25 µg	
Caracterización		Frec.	%	Frec.	%
Resultado	Recuperado	1	100	--	--
Causalidad	Inconsistente	2	100	--	--
<b>Cefalea</b>		0	0	1	100
Intensidad	Leve	--	--	1	100
Gravedad	No grave	--	--	1	100
Resultado	Recuperado	--	--	1	100
Causalidad	Consistente (A4)	--	--	1	100
<b>Celulitis</b>		1	100	0	0
Intensidad	Moderado	1	100	--	--
Gravedad	No grave	1	100	--	--
Resultado	Recuperado	1	100	--	--
Causalidad	Inconsistente	1	100	--	--
<b>Dengue</b>		0	0	1	100
Intensidad	Severo	--	--	1	100
Gravedad	Grave (Requirió hospitalización)	--	--	1	100
Resultado	Recuperado con secuelas	--	--	1	100
Causalidad	Inconsistente	--	--	1	100
<b>Intoxicación alimentaria</b>		1	100	0	0
Intensidad	Severo	1	100	--	--
Gravedad	No grave	1	100	--	--
Resultado	Recuperado	1	100	--	--
Causalidad	Inconsistente	1	100	--	--
<b>Rinitis</b>		1	100	1	100
Intensidad	Leve	1	100	1	100
Gravedad	No grave	1	100	1	100
Resultado	Recuperado	1	100	1	100
Causalidad	Inconsistente	1	100	1	100
<b>Secresión nasal</b>		1	100	0	0
Intensidad	Leve	1	100	--	--
Gravedad	No grave	1	100	--	--
Resultado	Recuperado	1	100	--	--
Causalidad	Inconsistente	1	100	--	--
<b>Sinusitis aguda</b>		1	100	0	0
Intensidad	Leve	1	100	--	--
Gravedad	No grave	1	100	--	--

	Caracterización	15 µg		25 µg	
		Frec.	%	Frec.	%
Resultado	Recuperado	1	100	--	--
Causalidad	Inconsistente	1	100	--	--
<b>Taquicardia</b>		0	0	1	100
Intensidad	Leve	--	--	1	100
Gravedad	No grave	--	--	1	100
Resultado	Recuperado	--	--	1	100
Causalidad	Consistente (A4)	--	--	1	100
<b>Tos seca</b>		1	100	0	0
Intensidad	Leve	1	100	--	--
Gravedad	No grave	1	100	--	--
Resultado	Recuperado	1	100	--	--
Causalidad	Inconsistente	1	100	--	--

#### 12.2.4 Listado de eventos adversos por sujetos

El listado de los sujetos que desarrollaron algún EA con la caracterización de cada uno de los EA aparece en el **Apéndice 14.2.8**.

### 12.3. Las muertes, otros eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos

#### 12.3.1. Listado de muertes, otros eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos

##### 12.3.1.1. Muertes

Ningún sujeto falleció durante el tiempo que duró el estudio.

##### 12.3.1.2. Otros eventos adversos serios

Se informaron dos EA severos (inconsistentes con la vacunación) en dos sujetos; uno de cada grupo. Los EA severos fueron una intoxicación alimentaria en un sujeto del grupo de menor fortaleza (15 µg) y dengue en un sujeto del grupo de mayor fortaleza (25 µg). Ver descripción detallada en el **acápito 14.3.3** Narración de las muertes, otros eventos adversos serios y de cierta significación.

##### 12.3.1.3. Otros eventos adversos significativos

En algunos sujetos se encontraron valores de laboratorio fuera del rango de los valores de referencia normal (**Figura 18**). Sin embargo, ninguno se consideró clínicamente significativo.

### **12.3.2. Descripciones de las muertes, otros eventos adversos y otros determinados eventos adversos significativos**

Los EA severos presentados durante el tiempo que duró el estudio fueron una intoxicación alimentaria en un sujeto del grupo de menor fortaleza (15 µg) y dengue en un sujeto del grupo de mayor fortaleza (25 µg). Ambos eventos fueron no consistentes con la vacunación y los sujetos se recuperaron.

La intoxicación alimentaria fue descrita por un sujeto después de recibir la primera dosis. El tiempo de duración del EA fue menor de 24 horas y el sujeto no causó interrupción del estudio, por lo que recibió las tres dosis planificadas en el esquema de inmunización. El EA se consideró como de intensidad severa dado que le impidió la realización de sus actividades cotidianas, no grave porque no representó una amenaza para la vida del paciente. Desde el punto de vista epidemiológico no tuvo una asociación causal con el candidato vacunal ya que se constató que había almorzado en su centro de trabajo junto a otros 249 comensales, de los cuales 12 presentaron sintomatología caracterizada como una intoxicación alimentaria. Este EA no interfirió en el resultado individual del individuo, pues este sujeto desarrolló una respuesta inmune con Ac. neutralizantes, un índice de seroconversión según título de Ac. IgG anti-RBD de 4 y según concentración de Ac. IgG anti-RBD de 12.35. El porcentaje de inhibición RBD:ACE2 fue de 22.1 y 42 respecto a ID<sub>50</sub>.

El sujeto que tuvo el dengue comenzó con un síndrome febril inespecífico y necesitó hospitalización. Durante el periodo de seguimiento del EAG luego del alta hospitalaria, se indicaron al sujeto exámenes de laboratorio para dar seguimiento a las secuelas hepáticas, pero por razones personales el sujeto no pudo acudir a realizárselos. Por estas mismas razones personales el sujeto interrumpió el tratamiento, y solamente recibió una dosis del candidato vacunal. Posterior a la interrupción no se tomó muestra para las determinaciones inmunológicas, por tanto no se cuenta con ningún resultado al respecto. La infección por el virus con dengue está relacionada con la situación epidemiológica del país.

Una descripción más detallada de las características de los sujetos se describe en el **Apéndice**

**14.3.3** *Narración de las muertes, otros eventos adversos serios y de cierta significación.*

### **12.3.3. Análisis y discusión de las muertes, otros eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos**

Los dos EA severos ocurridos durante el estudio se consideraron no relacionadas con el candidato vacunal en estudio ni con las dosis recibidas. Ambos eventos ocurrieron durante la etapa de tratamiento, aunque tuvieron alguna relación temporal con el tratamiento en estudio, no guardaron relación de causalidad con el candidato vacunal; se clasificaron por el investigador responsable como no consistente con la vacunación.

## **12.4. Evaluación del laboratorio clínico**

### **12.4.1. Listado de mediciones de laboratorio individuales por sujeto y cada valor de laboratorio anormal**

Se listan en el **Apéndice 14.2.9** los datos individuales en cada tiempo de evaluación. El rango de valores de referencia usados para clasificar las anomalías se listan a continuación:

- Hemoglobina: *115 – 160 g/l*
- Hematocrito: *35 – 48 %*
- Recuento de plaquetas: *150 – 350 x 10<sup>3</sup>/uL*
- Recuento de leucocitos: *4.5 – 11 x 10<sup>3</sup>/uL*
- Linfocitos: *1.00 – 3.70 x 10<sup>3</sup>/uL*
- Monocitos: *0.00 – 0.70 x 10<sup>3</sup>/uL*
- Eosinófilos: *0.00 – 0.40 x 10<sup>3</sup>/uL*
- Basófilos: *0.00 – 0.10 x 10<sup>3</sup>/uL*
- Neutrófilos: *1.50 – 7.00 x 10<sup>3</sup>/uL*
- Creatinina: *62 – 106 umol*
- Ácido úrico: *202 - 416 umol*
- ASAT: *< 46 U/L*
- ALAT: *< 40 U/L*
- Glicemia: *4.2 – 6.11 mmol*

### 12.4.2. Evaluación de cada parámetro de laboratorio

En el grupo de la fortaleza de 15 µg se detecta una disminución significativa de hematocrito y un incremento de eosinófilos, ambos cambios de muy pequeña magnitud, sin relevancia clínica. Se detecta, además, una disminución del ácido úrico y de la ALAT, aunque las medidas de tendencia central se encuentran dentro del rango de referencia normal. En la fortaleza de 25 µg se detecta una disminución del conteo total de leucocitos de muy pequeña magnitud y un incremento de la creatinina, también sin relevancia clínica. Desde el punto de vista de seguridad, no se aprecian cambios relevantes en los parámetros de laboratorio estudiados.

#### 12.4.2.1 Valores de laboratorio en el tiempo

La **Tabla 37** muestra el resultado de los exámenes complementarios.

**Tabla 37. Exámenes complementarios**

Laboratorio clínico		15 µg	25 µg
N		20	20
Hemoglobina	0	Mediana (25-75th)	154 (138; 160)
		(Mín; Max)	(129;169)
	56	Mediana (25-75th)	148 (134; 158)
		(Mín; Max)	(119; 135)
P (Wilcoxon)		0.225	0.121
Hematocrito	0	Mediana (25-75th)	41.8 (38.2; 43.4)
		(Mín; Max)	(36.0; 46.8)
	56	Mediana (25-75th)	39.7 (36.2; 42.2)
		(Mín; Max)	(32.8; 44.9)
P (Wilcoxon)		0.029	0.070
Recuento de plaquetas	0	Mediana (25-75th)	223 (189; 257)
		(Mín; Max)	(137; 339)
	56	Mediana (25-75th)	245 (214; 297)
		(Mín; Max)	(132; 363)
P (Wilcoxon)		0.058	0.983
Recuento total de leucocitos	0	Mediana (25-75th)	7.2 (6.4; 8.2)
		(Mín; Max)	(5.3; 13.5)
	56	Mediana (25-75th)	7.0 (5.6; 8.0)
		(Mín; Max)	(4.2; 10.8)
P (Wilcoxon)		1.000	0.036

Laboratorio clínico			15 µg	25 µg
N			20	20
Linfocitos	0	Mediana (25-75th)	2.5 (2.2; 3.1)	2.2 (2.0; 2.6)
		(Mín; Max)	(1.4; 3.9)	(1.4; 3.5)
	56	Mediana (25-75th)	2.4 (1.8; 3.0)	1.9 (1.7; 2.3)
		(Mín; Max)	(1.5; 3.8)	(1.4; 2.3)
	P (Wilcoxon)		0.314	0.001
Monocitos	0	Mediana (25-75th)	0.50 (0.45; 0.62)	0.49 (0.40; 0.61)
		(Mín; Max)	(0.27; 0.74)	(0.26; 0.73)
	56	Mediana (25-75th)	0.53 (0.47; 0.64)	0.46 (0.35; 0.62)
		(Mín; Max)	(0.30; 1.04)	(0.24; 0.97)
	P (Wilcoxon)		0.702	0.091
Eosinófilos	0	Mediana (25-75th)	0.15 (0.10; 0.23)	0.14 (0.10; 0.19)
		(Mín; Max)	(0.04; 0.71)	(0.03; 0.39)
	56	Mediana (25-75th)	0.20 (0.11; 0.34)	0.13 (0.08; 0.23)
		(Mín; Max)	(0.05; 0.95)	(0.02; 0.49)
	P (Wilcoxon)		0.020	0.629
Basófilos	0	Mediana (25-75th)	0.02 (0.02; 0.04)	0.02 (0.02; 0.03)
		(Mín; Max)	(0.01; 0.07)	(0.01; 0.04)
	56	Mediana (25-75th)	0.02 (0.02; 0.04)	0.03 (0.02; 0.03)
		(Mín; Max)	(0.01; 0.07)	(0.01; 0.04)
	P (Wilcoxon)		0.198	0.723
Neutrófilos	0	Mediana (25-75th)	3.6 (3.4; 4.6)	4.0 (3.5; 5.0)
		(Mín; Max)	(3.0; 8.2)	(2.5; 6.5)
	56	Mediana (25-75th)	4.2 (3.1; 4.9)	4.2 (3.1; 5.0)
		(Mín; Max)	(2.2; 7.7)	(2.3; 7.5)
	P (Wilcoxon)		1.000	0.376

Laboratorio clínico			15 µg	25 µg
N			20	20
Glicemia	0	Mediana (25-75th)	4.6 (4.4; 5.0)	4.6 (4.3; 4.9)
		(Mín; Max)	(3.9; 5.4)	(3.8; 5.1)
	56	Mediana (25-75th)	3.7 (3.2; 4.2)	4.0 (3.8; 4.5)
		(Mín; Max)	(2.3; 4.9)	(3.0; 4.8)
P (Wilcoxon)		0.001	0.001	
Creatinina	0	Mediana (25-75th)	86 (72; 95)	77 (68; 93)
		(Mín; Max)	(58; 114)	(50; 109)
	56	Mediana (25-75th)	86 (69; 95)	78 (68; 95)
		(Mín; Max)	(59; 114)	(56; 109)
P (Wilcoxon)		0.616	0.002	
Ácido úrico	0	Mediana (25-75th)	339 (270; 381)	272 (194; 333)
		(Mín; Max)	(175; 480)	(164; 423)
	56	Mediana (25-75th)	316 (265; 370)	272 (185; 336)
		(Mín; Max)	(175; 480)	(164; 388)
P (Wilcoxon)		0.035	0.076	
ASAT	0	Mediana (25-75th)	20 (17; 26)	19 (15; 23)
		(Mín; Max)	(9; 36)	(8; 44)
	56	Mediana (25-75th)	19 (17; 27)	18 (15; 21)
		(Mín; Max)	(9; 34)	(11; 28)
P (Wilcoxon)		0.124	0.236	
ALAT	0	Mediana (25-75th)	26 (19; 46)	19 (15; 25)
		(Mín; Max)	(6; 91)	(8; 50)
	56	Mediana (25-75th)	22 (15; 29)	22 (11; 26)
		(Mín; Max)	(6; 82)	(8; 50)
P (Wilcoxon)		0.001	0.732	

#### 12.4.2.2. Cambios en los sujetos individuales

Se puede apreciar en la **Figura 19** que para todos los parámetros (excepto recuento absoluto de basófilos y concentración de ASAT) existen valores anómalos en algunos sujetos antes del inicio de la vacunación y a los 56 días; aunque el perfil promedio de todos los parámetros se encontró dentro del valor de referencia normal sin cambios relevantes en el tiempo. Los valores anómalos de laboratorio por sujeto se especifican en la **Tabla 39**.

En particular, llama la atención que a los 56 días de iniciado el tratamiento se observó una disminución de las cifras de glicemia en la mayoría de los sujetos; lo cual no puede descartarse guarde relación como alguna inconsistencia durante el proceso analítico o el reactivo utilizado. En todos los casos con cifras alteradas, la determinación de la concentración de glicemia se realizó el mismo día. Otro elemento que pudo influir en este sentido fue el número de horas en ayunas de los sujetos, lo cual puede conllevar a la obtención de valores bajos de la glicemia.

El cambio individual en el tiempo de cada sujeto, se puede apreciar en el **Apéndice 16.2.8 Listado de las mediciones de laboratorio individuales por sujetos.**

#### **12.4.2.3 Anormalidades individuales clínicamente significativas.**

Ninguno de los valores anómalo de laboratorio, fue clasificado por el investigador clínico como clínicamente significativo. La mayoría de los valores anómalos se encontraron cercanos al valor inferior o superior del rango de referencia, del parámetro en cuestión.

#### **12.5. Signos vitales, resultados físicos u otras observaciones relacionadas con la seguridad.**

La variación de los signos vitales no se describió en el CRD pero se especificaron en la historia clínica de cada sujeto. Los investigadores tomaron los signos vitales antes de la inyección de cada dosis y durante las horas de observación establecidas en el protocolo para identificar cualquier EA que se presentase que fue lo planificado a recoger en el CRD. En el caso de la tensión arterial diastólica/sistólica, se detectó un aumento significativo posterior a la vacunación en ocho sujetos, que causó la notificación de hipertensión arterial, de forma general sin relevancia clínica. Solamente una fue clasificada con intensidad moderada; en un sujeto al que fue necesario administrar una tableta de captopril para tratarla. El tiempo de duración más largo para este tipo de EA fue de 48 a 72 horas en un solo sujeto (el mismo que necesitó tratamiento con captopril). En general, para los otros signos vitales los valores se mantuvieron dentro de los rangos de referencia normales.

#### **12.6. Conclusiones de seguridad**

Para la evaluación de la seguridad se consideró la muestra total analizada (40 sujetos). El análisis mostró que:

1. Ambas formulaciones del candidato vacunal fueron bien toleradas posterior a dos y tres dosis.
2. No se presentaron eventos adversos graves ni severos consistentes con la vacunación. La probabilidad de superar la cota de toxicidad prevista fue muy baja (hipótesis del estudio).
3. La mayoría de los eventos adversos fueron de tipo sistémicos y no solicitados.
4. El evento adverso más frecuente fue la hipertensión arterial que se presentó en un quinto de los individuos tratados, con una frecuencia levemente superior en el grupo de mayor fortaleza.

### **13. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES**

El actual informe del ensayo clínico fase I Soberana 02, constituye el primer estudio clínico que evalúa el candidato vacunal cubano de subunidad proteica basada en RBD del coronavirus conjugado covalentemente al TT (FINLAY-FR-2). La vacunación en una población de 40 adultos saludables con dos fortalezas diferentes (15 o 25 µg) y esquema de tres dosis [dos del candidato vacunal FINLAY-FR-2 anti SARS-CoV-2 y una tercera de refuerzo con el mismo candidato o con el FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD+ Al)] fue bien tolerada. Los incidentes de reacciones adversas entre los grupos de la vacuna fueron similares sin significación estadística, siendo los síntomas más comunes la hipertensión arterial y dolor por inyección. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y se resolvieron en un corto periodo de tiempo.

Estos resultados son consistentes con lo observado en los estudios toxicológicos preclínicos a dosis repetidas para el desarrollo de este candidato vacunal que, demostró ser seguro al no observar signos de toxicidad en los animales y ser bien tolerado. Por otro lado, se concibió su desarrollo farmacéutico basado en la experiencia de trabajo con vacunas conjugadas del IFV que también han sido seguras.

De todos los sujetos tratados y evaluados, un 40% presentó algún EA durante el tiempo que duró el ensayo clínico, la mayoría se presentó en las primeras 24 horas posteriores a la vacunación y ninguno se clasificó como EA grave relacionado; lo que confirma la seguridad de la plataforma

utilizada. Estos resultados pueden estar relacionados con el hecho de que las plataformas conjugadas han demostrado ser menos reactogénicas que sus similares no conjugadas. La tecnología de conjugación se ha utilizado durante más de 15 años y constituye una plataforma conocida con amplia evidencia de su desempeño. Este método es desarrollado y utilizado en la vacuna cubana Quimi-Hib, la cual ha demostrado su seguridad durante todos estos años.<sup>31</sup>

A esto se suma que el porcentaje de sujetos que presentó algún EA, resultó inferior a lo comunicado en varios estudios fase I y Fase I/II sobre candidatos vacunales al SARS-CoV-2, independientemente de la plataforma utilizada.<sup>20,22,23,25,26,46,47</sup> Así, en un ensayo a doble ciegas controlado con placebo realizado en China, que midió la seguridad e inmunogenicidad de un candidato vacunal que utiliza un vector tipo 5 de adenovirus recombinante mostró que un 72% de los sujetos presentaron al menos un EA.<sup>22</sup> Por otro lado, en un estudio realizado en el Reino Unido se describió que de 1 077 individuos que recibieron el candidato vacunal ChAdOx1 nCoV-19 que utiliza un vector de adenovirus de chimpancé, un 67% presentaron al menos un EA.<sup>46</sup> Además, en un análisis intermedio de dos ensayos clínicos fase I/II, aleatorizado sobre un candidato vacunal de virus inactivado para medir seguridad e inmunogenicidad en tres grupos de dosis en día 0; 28 y 56 que enroló a 320 voluntarios, se comunicó que a los siete días de vacunados un 15% de los sujetos presentó al menos un EA.<sup>26</sup>

Al realizar una comparación con los resultados publicados para el candidato vacunal ZF2001, que es el que más se asemeja al candidato vacunal FINLAY-FR-2 ya que está basado en RBD, se puede comentar que el candidato cubano mostró una menor proporción de pacientes con EA. En relación al candidato vacunal ZF2001, en el ensayo fase I, para los EA generales dentro de los 30 días posteriores a la vacunación se encontró que 70% de los participantes (14/20) en el grupo de 25 µg y 90% (18/20) del grupo de 50 µg informaron al menos un EA. Dentro de los siete días posteriores a cada vacunación, la mayor parte de la reactogenicidad local y sistémica estuvo ausente o fue leve (EA de grado 1 o 2). Las reacciones adversas locales solicitadas más comunes en el grupo de 25 µg y 50 µg fueron dolor en el lugar de la inyección, informado por un 20% y 55%; enrojecimiento en un 20% y 20%; y prurito en un 20% y 35%. Las reacciones adversas sistémicas solicitadas más comunes en el grupo de 25 µg y 50 µg fueron tos (5% y 15%), fiebre (10% y 0%) y cefalea (5% en ambos grupos). Se comunicaron dos EA de grado 3 o superior (10%) en el grupo de 50 µg. Uno estaba relacionado con la vacuna (hinchazón y enrojecimiento) y el otro fue una rabdomiólisis,

pero no estaba relacionado con la vacuna según la evaluación de los investigadores. No se informaron EA graves relacionados con la vacuna o eventos adversos de especial interés.

Respecto a la hipertensión arterial (EA que se presentó con mayor frecuencia en el estudio y en su mayoría de intensidad leve) solamente se detectó en la quinta parte del total de sujetos vacunados; sin encontrarse dependencia con la dosis recibida. Este hallazgo de hipertensión arterial también se ha informado por otros grupos de investigación.

Un grupo pequeño de sujetos desarrolla hipertensión arterial sintomática minutos después de recibir la vacuna para la COVID-19 (Pfizer/BioNTech y Moderna), según una serie de casos en Suiza,<sup>48</sup> donde de 12 349 sujetos vacunados con la vacuna basada en ARN en un hospital, nueve desarrollaron hipertensión arterial, con valores hasta 220/109 mm Hg. Todos los sujetos se recuperaron, pero seis demoraron algunas horas para lograrlo. De los nueve sujetos, siete eran mujeres entre 55 y 88 años (mediana de 73 años). De los nueve sujetos con síntomas de hipertensión arterial después de la vacunación, ocho tenían historias de hipertensión arterial y seis comunicaron uso de medicamentos para el control de la hipertensión arterial. De estos nueve sujetos, ocho habían recibido la vacuna.

En la literatura consultada se refiere que la disminución de la presencia de ACE2 en la superficie celular después de la unión a su ligando, la proteína S del SARS-CoV-2, se produce por un proceso de endocitosis y de degradación proteolítica. Este sistema ACE2 es de especial importancia para proteger contra varias situaciones patológicas como el fallo cardiaco, el infarto del miocardio, y la hipertensión arterial. Se plantea que el aumento de la expresión de ACE2 protege contra la hipertensión arterial y su inhibición o deficiencia exacerba la hipertensión arterial.<sup>49</sup> De ahí que, la hipertensión arterial es la enfermedad que más se ha estudiado en su relación con la ACE2, con cuatro meta-análisis de asociación entre el gen ACE2 y la hipertensión arterial.<sup>50,51,52</sup> Estos estudios muestran que el polimorfismo del alelo A G8790A y el polimorfismo del alelo T rs2106809 se asocian con el riesgo de desarrollar hipertensión arterial.<sup>53</sup>

También se ha valorado el papel de la proteína S que contiene la región de unión a ACE2, RBD, presente como antígeno en varias vacunas anti-COVID-19, en el desarrollo de la hipertensión arterial, a través de la estimulación de la señalización intracelular vía unión a ACE2. Sin embargo,

se ha demostrado que la región RBD sola, fuera del contexto de la proteína S, no genera una señalización intracelular capaz de generar hipertensión arterial.<sup>54</sup>

Al tener en cuenta tanto los resultados de investigación básica como clínica, descrita en los párrafos anteriores, se podría plantear que la experiencia del actual ensayo clínico Soberana 02 indica que una fracción de los sujetos puede reaccionar con aumentos sintomáticos de presión arterial significativos de la presión sistólica y diastólica. También puede influir una respuesta de estrés, o componentes de la formulación. Los ocho individuos con hipertensión arterial, notificada después de la primera dosis del candidato vacunal FINLAY-FR-2, tenían edades entre 29 y 55 años de edad, ninguno refirió tratamiento previo para el control de la hipertensión arterial, cinco eran hombres y seis tenían alteración electrocardiográfica antes de iniciar el estudio (cuatro sin traducción patológica y dos con traducción patológica) aunque ninguno refirió tener tratamientos previos. El único sujeto en el que la hipertensión arterial se clasificó como moderada tenía una alteración electrocardiográfica con traducción patológica.

En general, las vacunas basadas en generar Ac. contra la proteína S o su zona de unión al ACE2, la RBD, podrían afectar el sistema renina –angiotensina, provocando un desbalance de este que podría desencadenar diversas sintomatologías asociadas, entre estas la hipertensión arterial.<sup>55</sup> Esto también puede justificar el hallazgo de hipertensión arterial como EA relacionado a la vacuna. Aunque la hipertensión arterial cursó sin relevancia clínica significativa, es un signo que debe tenerse en cuenta en las poblaciones a vacunar y tener cautela en particular con los individuos hipertensos.

El dolor en el sitio inyección es uno de los EA previstos para las vacunas de subunidades de proteínas con adyuvante de alúmina. Por lo general, son transitorios y se resuelven dentro de los tres a cuatro días posteriores a la vacunación; tal como sucedió en el actual ensayo clínico. En los ensayos fase I y II del candidato vacunal chino con dímero de RBD, las reacciones adversas locales y sistémicas estuvieron ausentes o fueron leves en la mayoría de los participantes; tampoco hubo EAG relacionados con la vacuna.<sup>28</sup>

En comparación con otros candidatos para vacunas COVID-19, como las vacunas de ARNm o las vacunas vectorizadas por adenovirus, la ocurrencia de fiebre y fatiga en el actual ensayo clínico no estuvieron entre los EA informados.<sup>23,24,25,46,56</sup> En comparación con otra vacuna de la subunidad

de proteína, NVX-CoV2373, utilizando Matrix-M1 como adyuvante, la incidencia de dolor en el lugar de la inyección y la cefalea fue menor; también han referido la ocurrencia de fatiga y náuseas (no referidas por ninguno de los sujetos vacunados en el estudio de Soberana 02).<sup>47</sup>

Respecto al tiempo de duración de los síntomas, lo más usual es que las reacciones adversas debidas a las vacunas aparezcan durante los primeros días tras recibir la misma, siendo excepcional que pudieran aparecer después de los primeros meses.<sup>46</sup> Estos resultados son congruentes con lo encontrado en este ensayo clínico; la tasa de incidencia de EA siete días después de la segunda dosis resultó inferior a la obtenida para la primera dosis con cualquiera de las fortalezas evaluadas.

Sin embargo, en el estudio de fase I de Moderna los EA sistémicos fueron más comunes después de la segunda vacunación, particularmente con la dosis más alta, y tres participantes (21%) en el grupo de dosis de 250 µg informaron uno o más EAG. Aunque, debe tenerse en cuenta que se trata de una vacuna basada en una plataforma diferente, de ARN mensajero.<sup>21</sup>

Por todo lo expuesto en párrafos anteriores, se puede plantear que el candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-2 (RBD-proteína conjugado covalentemente al toxoide tetánico) es una opción altamente viable y segura.

### **Inmunogenicidad**

En el presente estudio fase I, la proporción de sujetos con seroconversión  $\geq 4$  fue superior al 50% desde los 14 días posteriores a la segunda dosis y superior al 60% con elevada probabilidad. Se alcanzó aproximadamente un 90% de seroconversión para la respuesta de Ac. específicos anti-RBD después de la tercera dosis con cualquiera de las dos formulaciones evaluadas como dosis de refuerzo. Un comportamiento similar se describió con el candidato vacunal ZF2001, único candidato basado en RBD que tiene resultados de ensayos clínicos publicados.<sup>28</sup>

Los títulos de Ac. inducidos por el candidato vacunal FINLAY-FR-2 son seis veces más bajos, después de la administración de la segunda y tercera dosis, respecto a los del candidato ZF2001 con plataforma, adyuvante así como frecuencia de inmunización y dosis similares (**Tabla 38**). La comparación de estos resultados en magnitud puede estar sesgada por el método inmunoquímico utilizado y por la fórmula para la determinación de la seroconversión. En el caso del candidato FINLAY-FR-2, la seroconversión se calcula como la dilución de suero que expresa un valor de

densidad óptica cuatro veces superior a la densidad óptica del suero preinmune del mismo sujeto. En el candidato ZF2001, la seroconversión fue definida como el recíproco de la mayor dilución del suero mayor que es superior a 11.<sup>28</sup> Lo relevante de la comparación es la demostración del incremento de la respuesta de Ac. anti-RBD y su capacidad de neutralización con el incremento de las dosis, y el impacto de la tercera dosis en esa respuesta.

Con otras plataformas como virus inactivado los títulos de Ac. inducidos por el candidato vacunal FINLAY-FR-2 son levemente superiores. En el caso del candidato a base de ARN mensajero, los títulos de Ac. contra RBD son muy superiores a los obtenidos con la adyuvancia de proteínas RBD recombinante. Sin embargo, los títulos neutralizantes son similares respecto al candidato ZF2001, **Tabla 38.** Los títulos de neutralización con las plataformas de virus inactivado y ARN mensajero son aproximadamente superiores en cuatro veces.

**Tabla 38. Inmunogenicidad de varios candidatos vacunales**

Nombre de la vacuna en estudio fase I	Tiempo	MGT de título de Ac. IgG anti-RBD		MGT de título de Ac. neutralización	
		15 µg	25 µg	15 µg	25 µg
FINLAY-FR-2 Cuba (RBD)	<b>Dosis</b>	<b>15 µg</b>	<b>25 µg</b>	<b>15 µg</b>	<b>25 µg</b>
	Primera	59.5	83.5	--	--
	Segunda	214.3	185.9	5.8	21.7
	Tercera	220.8	417.7	31.7	65.6
0ZF2001 China (RBD) <sup>28</sup>	<b>Dosis</b>	<b>25 µg</b>	<b>50 µg</b>	<b>25 µg</b>	<b>50 µg</b>
	Primera	23.1	40.8	--	--
	Segunda	1077	825.5	14	11.4
	Tercera	2719.5	2776.8	94.5	117.8
<b>Dosis</b>		<b>10 µg</b>			
Sinopharm (virus inactivado) <sup>26</sup>		311 (virus completo)		228.7	
<b>Dosis</b>		<b>30 µg</b>	<b>50 µg</b>	<b>30 µg</b>	<b>50 µg</b>
Pfizer/BioNTech (mRNA RBD) <sup>20,57</sup>	BNT162b1	16 166	25 006	267	578

La región de unión al receptor del SARS-CoV-2 de la proteína S se ha mostrado como un candidato de elección como antígeno para vacunas para el control de la COVID-19. Un grupo de candidatos

vacunales basadas en RBD se muestran eficaces en modelos animales contra el SARS-CoV-2, MERS-CoV o SARS-CoV-2.<sup>11,58</sup> y se están evaluando vacunas COVID-19 en ensayos clínicos.<sup>11</sup> Al respecto, se han publicado datos clínicos para un candidato a vacuna COVID-19 basado en RBD, desarrollado por BioNTech / Pfizer. Este candidato, BNT162b1, se basa en una estrategia de ARNm y mostró buena inmunogenicidad en humanos.<sup>20,57</sup>

Las respuestas humorales se estima constituyan correlatos inmunes de la protección contra el SARS-CoV-2.<sup>19,59,60</sup> Hasta ahora, se han informado respuestas humorales para varios candidatos a la vacuna COVID-19 en ensayos clínicos. Cabe señalar que actualmente es difícil comparar diferentes candidatos a vacunas ya que no existen ensayos de neutralización estandarizados.

En el ensayo clínico Soberana 02 se usó un ensayo de ELISA indirecto para determinar los títulos de Ac. neutralizantes en muestras de suero de los vacunados, con un panel de sueros de convalecientes COVID-19 probados como control. La inmunogenicidad comparativa mostró que el esquema de dos dosis de FINLAY-FR-2 (25 µg) con una tercera dosis de refuerzo FINLAY-FR-1 resultó en una MGT de neutralización similar a la MGT para los sueros de convalecientes. Aunque para el resto de las variables inmunológicas, el esquema evaluado en el ensayo clínico de Soberana 02 superó los valores del panel de convalecientes cubanos.

Al respecto, el IFV pudo contar con un panel de muestras de suero provenientes de 68 pacientes convalecientes que padecieron COVID-19 o resultaron positivos a PCR + entre el 11 de marzo y el 11 de junio de 2020, durante la primera ola epidémica en Cuba. Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito para permitir el uso de sus muestras para la investigación epidemiológica, liderada por el Centro Nacional de Genética Médica de La Habana, Cuba. El panel está compuesto por 13 muestras de pacientes con enfermedad grave, 30 con enfermedad leve y 25 personas asintomáticas. Este panel se caracterizó por: concentración de IgG anti-RBD (UA / mL), inhibición de la interacción RBD-ACE2 (porcentaje de inhibición y título de neutralización molecular) y título de neutralización viral (VNT50) utilizando los mismos métodos analíticos utilizados para sujetos vacunados en el ensayo clínico, y de esta forma poder establecer las comparaciones. Según el estado del arte, todas las vacunas han comparado su inmunogenicidad contra un panel de convalecientes del mismo país donde se conducen los ensayos clínicos.<sup>28</sup>

En particular, se han anunciado dos vacunas basadas en ARN mensajero y dos vacunas vectorizadas con adenovirus con una eficacia del 70-90% en la prevención de COVID-19 en ensayos clínicos de fase III. Sus respuestas humorales inducidas por la vacuna se han informado similares o superiores a las de las muestras de convalecientes.<sup>61,62,63</sup>

Aunque la interpretación de la inmunogenicidad de la vacuna puede estar influenciada por la gravedad de la enfermedad de los convalecientes seleccionados para la comparación, el ensayo clínico Soberana 02 indicó de manera alentadora que, la vacuna FINLAY-FR-2 tiene el potencial de provocar respuestas humorales protectoras contra COVID-19. Se encontró que la vacunación de tres dosis mejoró significativamente las respuestas de Ac. en comparación con la vacunación de dos dosis. La fortaleza que mejor resultado produjo fue la de 25 µg y la mejor respuesta después de la tercera dosis fue con el candidato FINLAY-FR-1A, evidenciando que un cambio en el estímulo antigénico resulta en un estímulo diferente para el sistema inmune, probablemente asociado a la inducción de células de memoria.

Las respuestas inmunitarias celulares también desempeñan funciones protectoras en las infecciones por SARS-CoV-2.<sup>64,65</sup> Las respuestas de células T específicas de virus se asociaron con una enfermedad más leve en sujetos con COVID-19.<sup>45</sup> Además de la respuesta humoral se demostró la activación de células T CD4+ TNFα e IFNγ en el 63.2% de los sujetos, característicos de patrón Th1. También se detectó respuesta efectora de células T CD8+ TNFα+ en el 73.7% de los sujetos y T CD8+ IFNγ+ en el 36.8% de los sujetos. La combinación de respuesta humoral mediada por Ac. neutralizantes y respuesta celular inducida por FINLAY-FR-2 pueden contribuir a la protección contra la enfermedad, lo que debe ser corroborado en ensayos clínicos Fase II y Fase III.

La duración de la inmunidad inducida por las vacunas se desconoce. También se conoce poco sobre el papel de las células T en la protección, y casi no hay información disponible sobre la inmunidad de la mucosa o la memoria inmune. Las células B y T de memoria serán relevantes para la protección sostenida por las vacunas. Ahora está surgiendo información importante y muy alentadora sobre el alcance de la memoria inmunológica y el mantenimiento de respuestas de Ac. neutralizantes después de aproximadamente seis meses de infección por SARS-CoV-2.<sup>66,67</sup>

Luego entonces, será necesario realizar estudios similares en los sujetos vacunados después de pasado suficiente tiempo para evaluar el alcance de la memoria inmunológica y el mantenimiento de la respuesta. La magnitud de las respuestas iniciales de Ac. neutralizantes a las vacunas puede ser relevante en este contexto. Se puede esperar que los títulos disminuyan con el tiempo y, en algunos puntos, pueden caer por debajo de un umbral de protección. Cuanto más fuerte sea el pico inicial de respuesta, más tiempo llevará ese proceso.

Este particular, una vez concluido este estudio y como parte de la estrategia clínica, será abordado en otro estudio clínico que evaluará el seguimiento de la seguridad de los sujetos, a completar un año posterior a su inclusión. Su diseño se basará en el seguimiento de posibles EAG, embarazos o casos COVID-19. Para el correcto funcionamiento del nuevo protocolo, se diseñará un programa de visitas y de comunicaciones que garantizarán el seguimiento de su estado de salud.

De forma similar a lo descrito en algunos estudios, se demostró una correlación entre las variables inmunológicas asociadas con la generación de Ac, en particular para el grupo tratado con la fortaleza de 25 µg se detectó correlación entre todos los pares de variables. En estudios en animales con SARS-CoV-1, los Ac. neutralizantes del virus se correlacionaron fuertemente con las respuestas inmunes protectoras.<sup>68</sup> En el estudio fase I/II con el candidato vacunal ChAdOx1 nCoV-19, las respuestas de Ac. neutralizantes se correlacionaron fuertemente con los niveles de Ac. medidos por ELISA.<sup>46</sup> En un estudio en pacientes infectados con el SARS-CoV-2 se observó una fuerte correlación entre los niveles de Ac. de unión a RBD y Ac. neutralizantes del SARS-CoV-2.<sup>69</sup> Estas correlaciones deben estudiarse en ensayos de fases posteriores con el candidato vacunal FINLAY-FR-2.

Como medida de balance beneficio-riesgo se estimó en cada grupo los Factores de Bayes (FB) considerando:

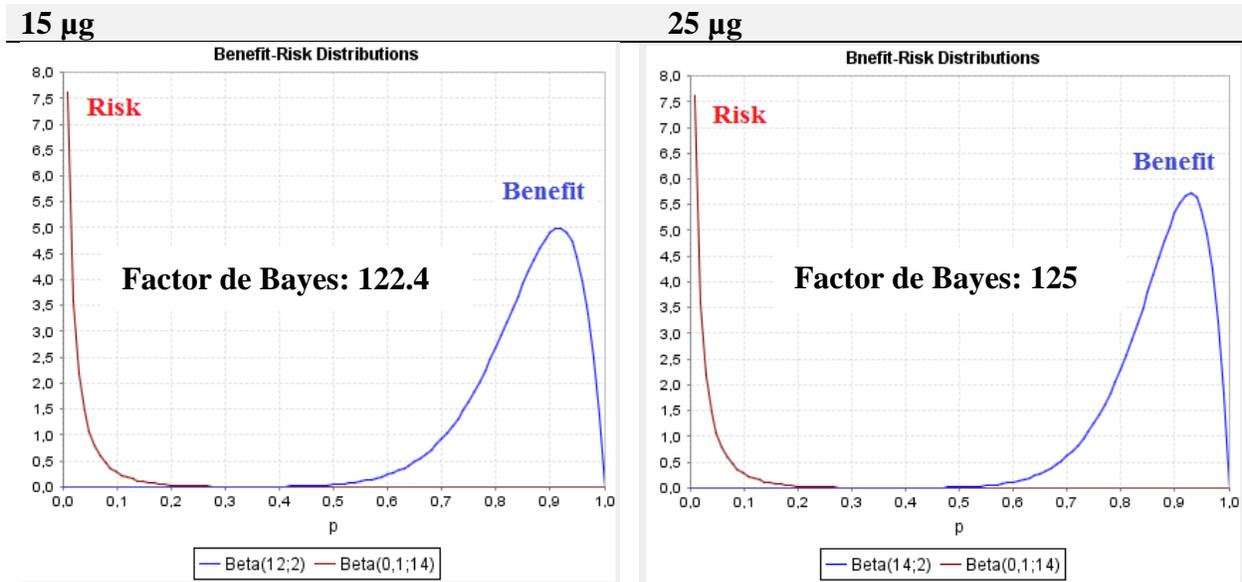
Beneficio1 = Proporción de individuos con seroconversión mayor o igual a cuatro veces la determinación inicial para el título de Ac.

Riesgo1 = EAG relacionados con el tratamiento.

Riesgo2 = EA severos relacionados con el tratamiento.

Como puede observarse en la **Figura 18** donde se muestra tanto las distribuciones de beneficio y riesgo, como el índice de beneficio-riesgo, este índice fue superior a 100 en ambos grupos

(fortalezas 15  $\mu\text{g}$  y 25  $\mu\text{g}$ ). Este análisis sugiere que el beneficio en seroconversión es 100 veces mayor que el riesgo de EAG o severos relacionados con la inmunización del candidato vacunal FINLAY-FR-2 en cualquiera de las dos fortalezas evaluadas. Es decir, los candidatos vacunales evaluados fueron beneficiosos en el esquema de inmunización utilizado, sin exponer a los individuos a un riesgo alto de EAG o EA severos.



**Figura 18. Análisis del balance beneficio-riesgo de los sujetos incluidos en el ensayo clínico**

Dado el carácter de ensayo clínico fase I del presente estudio, se pueden plantear algunas limitaciones inherentes a esta fase de la investigación. Primero, los participantes en el ensayo fueron adultos jóvenes de entre 19 y 59 años, sin incluir a los jóvenes ni a los ancianos, mientras que los ancianos son más vulnerables al SARS-CoV-2. Estas limitaciones se están abordando en otros estudios de fase II, Fase III y de intervención que cubre un rango de edad más amplio y diferentes comorbilidades.

En segundo lugar, se evaluó la inmunogenicidad hasta el día 28 después de la última dosis de vacunación que recibieron los sujetos, lo que no permite evaluar la duración de la respuesta inmune. Este particular se tiene en cuenta en otros estudios en cursos que ayudarán a dar respuesta a esta problemática (evaluar respuestas inmunitarias en momentos posteriores, incluidos al menos seis meses después de la vacunación), aunque aún no existe un punto de referencia para evaluar las respuestas inmunitarias protectoras contra COVID-19.

Por lo tanto, aunque el candidato vacunal FINLAY-FR-2 indujo una MGT de neutralización en un rango similar que las muestras del panel de convalecientes o incluso mayor en algunos individuos, todavía es difícil predecir su eficacia protectora. Sin embargo, vale resaltar que dos de los voluntarios tuvieron un diagnóstico de PCR positivo al SARS-CoV-2 durante el tiempo de inmunización y la enfermedad de COVID-19 cursó de forma asintomática. Este hallazgo sugiere que los individuos vacunados pueden estar preparados para una mejor respuesta a la exposición del virus SARS-CoV-2. Este elemento es muy importante en el control de la diseminación de la enfermedad y un reto epidemiológico para las evaluaciones de las subsiguientes intervenciones con los candidatos vacunales del IFV. En el momento actual de la etapa de desarrollo del candidato vacunal evaluado, el carácter de fase I del actual ensayo clínico, no permite evaluar la eficacia protectora del virus ni posibles enfermedades asociadas a la vacuna. No obstante, esta limitación se abordará en los ensayos de fase II y III, en curso así como en estudios multicéntricos internacionales en preparación.

## **CONCLUSIONES**

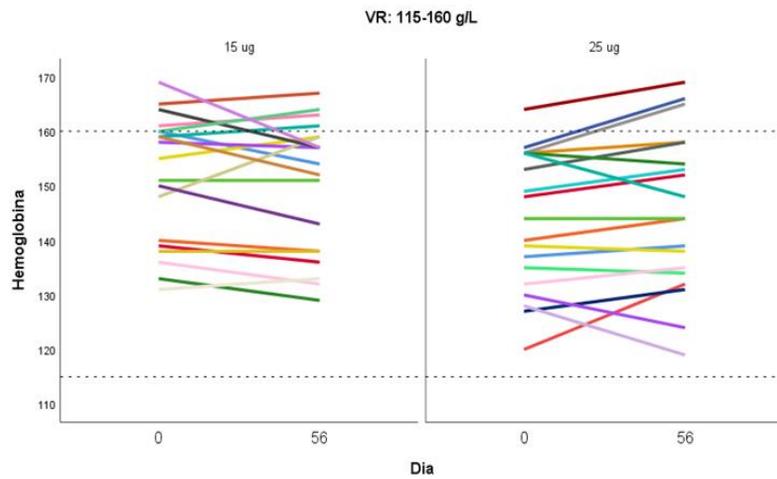
El candidato vacunal cubano FINLAY-FR-2 resultó seguro, bien tolerado e inmunogénico con un impacto significativo de la tercera dosis con FINLAY-FR-1A sobre la respuesta inmune. La mayor magnitud correspondió a la fortaleza de 25 µg, superior al panel de convalecientes cubanos para todas las variables inmunológicas. Únicamente, para la MGT de neutralización, no se detectó diferencia posterior a la tercera dosis respecto al panel de convalecientes cubanos. Se demostró, además, la inducción de respuesta de células T específicas contra el SARS-COV-2.

## 14. TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS REFERIDOS, PERO NO INCLUIDOS EN EL TEXTO

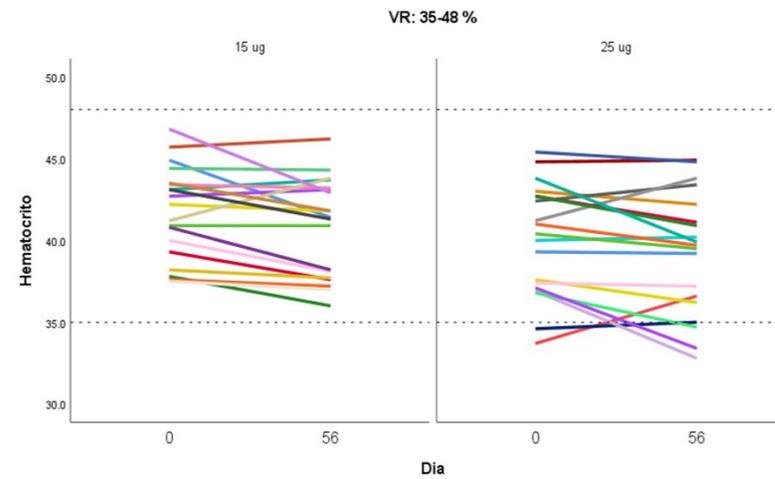
### 14.3. Resumen de datos de seguridad

#### 14.3.1. Presentación de la variación de los parámetros del laboratorio

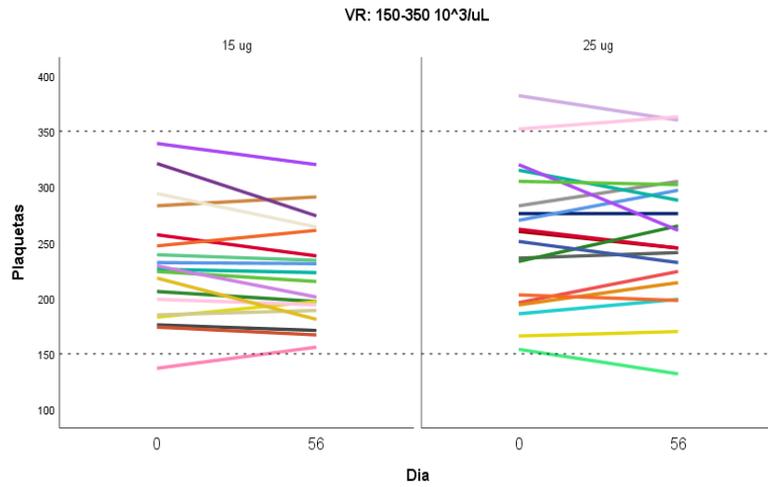
##### A) Hemoglobina



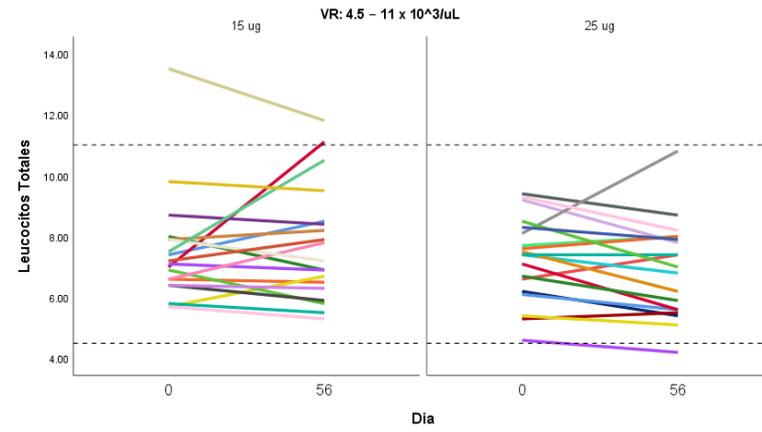
##### B) Hematocrito



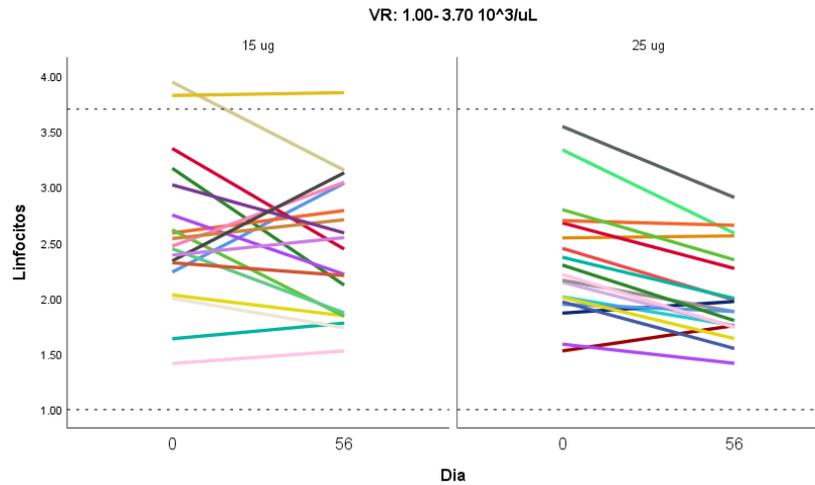
**C) Plaquetas**



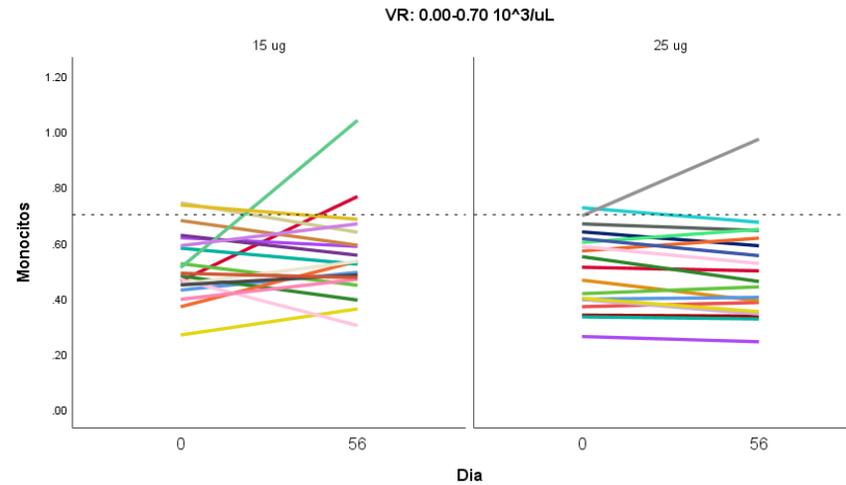
**D) Leucocitos totales**



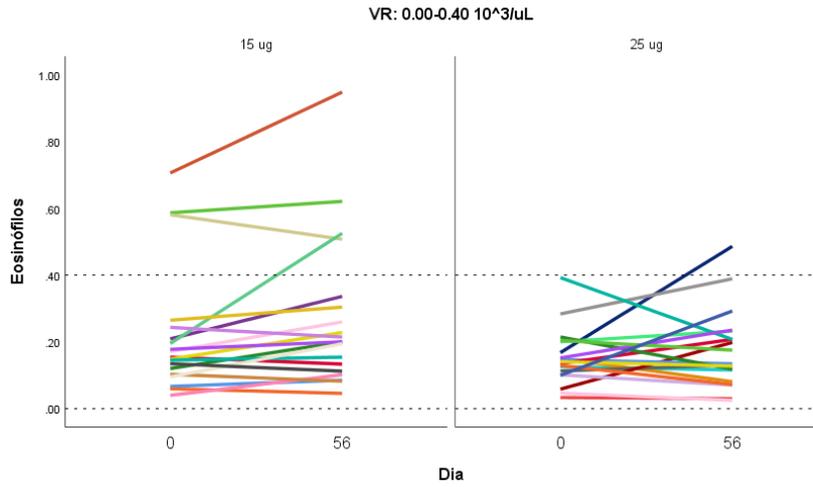
**E) Linfocitos**



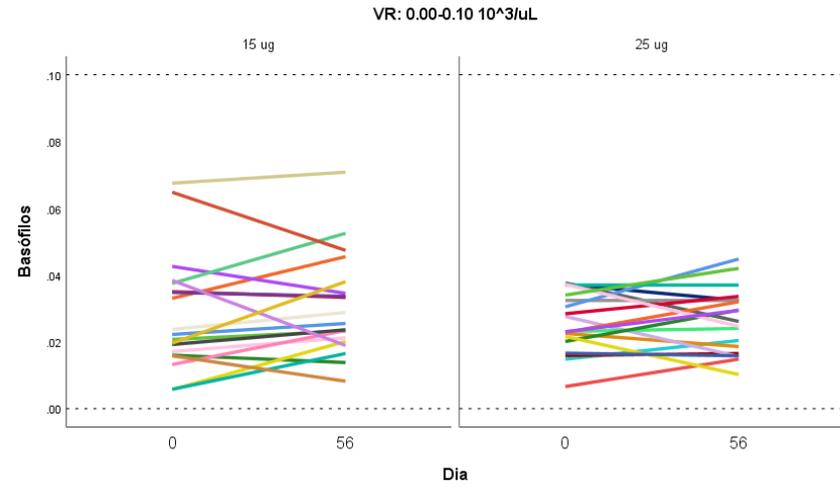
**F) Monocitos**



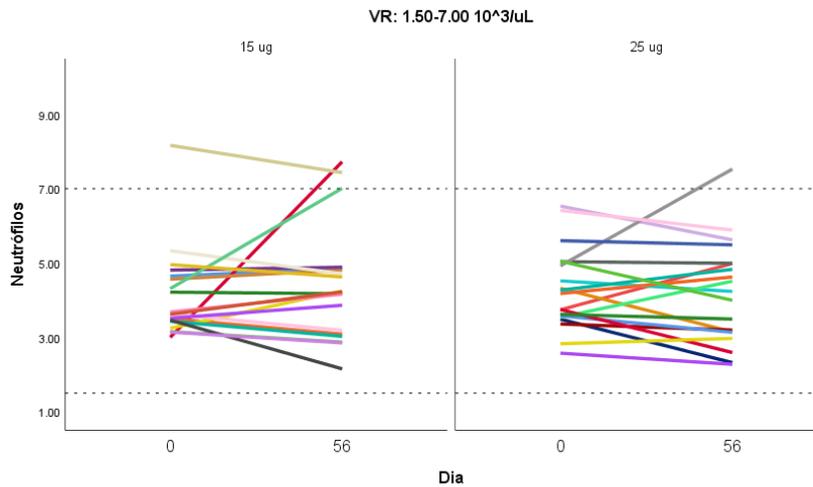
**G) Eosinófilos**



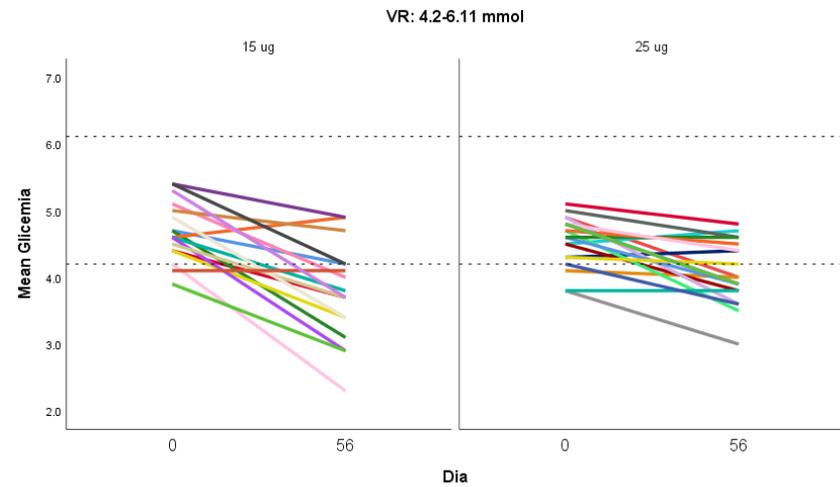
**H) Basófilos**



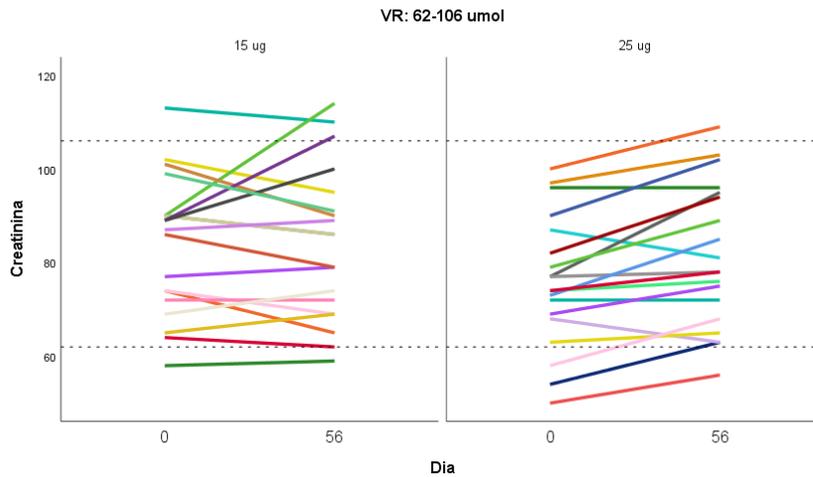
**I) Neutrófilos**



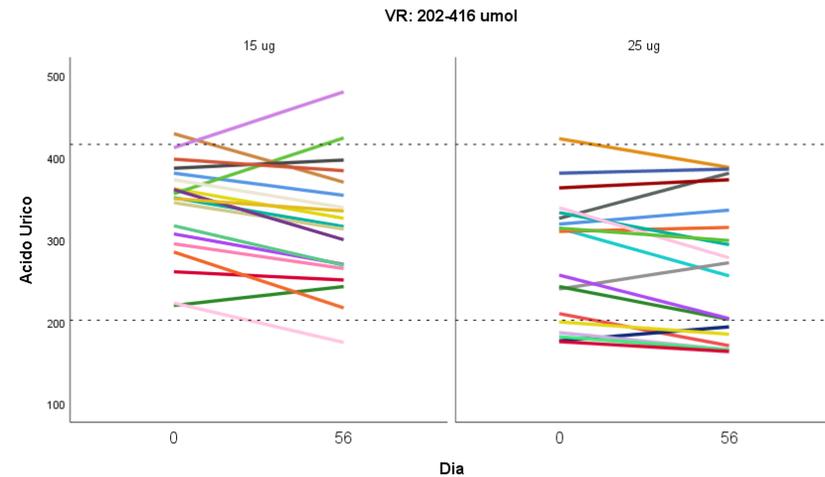
**J) Glicemia**



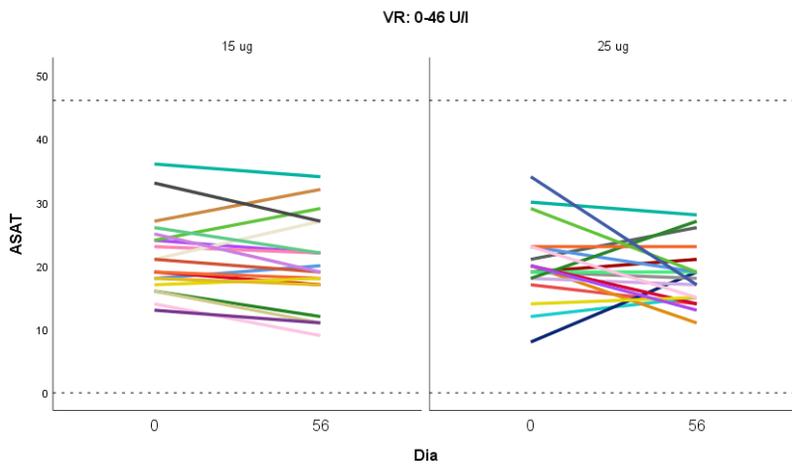
**K) Creatinina**



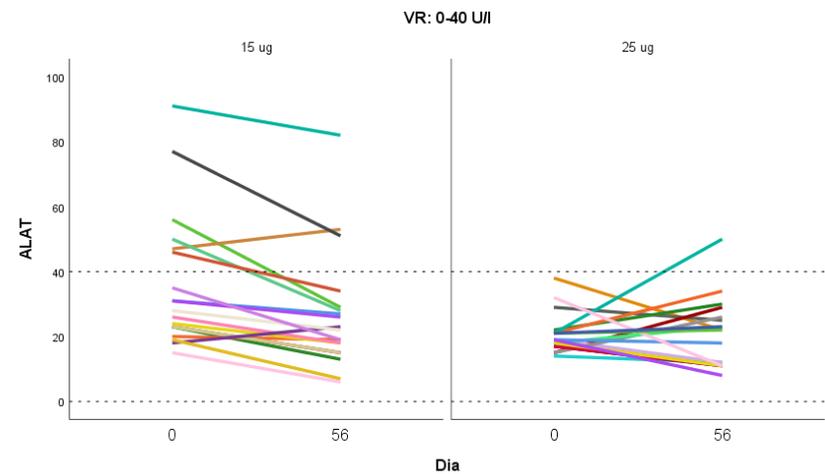
**L) Ácido Úrico**



**M) ASAT**



**N) ALAT**



**Figura 19. Variación de los parámetros de laboratorio en el tiempo**

**Tabla 39. Valores anómalos de laboratorio por sujeto**

ID	Gpo	Hemoglobina		Hematocrito		Plaquetas		Glicemia		Creatinina		Acido Urico		ALAT		Linfo CA		Mono CA		Neut CA	
		T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56
02	15 ug							4.4	3.7									0.46	0.77	3	7.73
03	15 ug							4.7	3.1	58	59										
05	15 ug							4.4	3.4												
06	15 ug	159	161					4.6	3.8	113	110			91	82						
07	15 ug							4.2	2.3												
08	15 ug							4.6	2.9												
09	15 ug							3.9	2.9	90	114			56	29						
10	15 ug											466	--	47	--						
11	15 ug	161	163			137	156	5.1	4												
12	15 ug							4.5	3.7							3.94	3.15	0.74	0.64	8.17	7.43
13	15 ug											429	370	47	53						
14	15 ug									89	107										
15	15 ug							4.9	3.4												
16	15 ug	164	157											77	51						
17	15 ug	160	164											50	28			0.51	1.04	4.31	7.01
18	15 ug	165	167					4.1	4.1					46	34						
19	15 ug	169	157					5.3	3.7												
20	15 ug															3.82	3.85	0.74	0.68		
21	25 ug			33.7	36.6			4.9	4	50	56										
22	25 ug																	0.73	0.67		
24	25 ug							4.1	4			423	388								
25	25 ug			34.6	35					54	63	177	194								

ID	Gpo	Hemoglobina		Hematocrito		Plaquetas		Glicemia		Creatinina		Acido Urico		ALAT		Linfo CA		Mono CA		Neut CA	
		T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56
27	25 ug	164	169					4.5	3.8												
28	25 ug			36.9	32.8	382	360	4.9	3.6			187	166								
29	25 ug	156	165					3.8	3								0.7	0.97	4.92	7.53	
30	25 ug			36.8	34.7	154	132	4.7	3.5			182	166								
31	25 ug							4.6	3.9												
32	25 ug											176	164								
34	25 ug									100	109										
35	25 ug											200	185								
36	25 ug							3.8	3.8					21	50						
37	25 ug					352	363			58	68										
38	25 ug			37.1	33.4			4.8	3.9												
39	25 ug							4.8	3.9												
40	25 ug	157	166					4.2	3.6												

### 14.3.2. Listados de muertes, otros eventos significativos y serios.

Durante la ejecución del ensayo clínico ocurrieron dos EA severos que se corresponden con dos sujetos. Un sujeto del grupo RBD\_TT 25 µg desarrolló un EA severo (dengue) inconsistente con la vacunación (no relacionado) y que se clasificó como grave porque el sujeto necesitó hospitalización. Un sujeto del grupo RBD\_TT 15 µg desarrolló un EA severo (intoxicación alimentaria) inconsistente con la vacunación (no relacionado) que no fue grave. Ningún sujeto falleció.

Se listan (**Tabla 40**) algunas de las características de los sujetos que desarrollaron EA severo.

**Tabla 40. Identificación de los sujetos tratados que desarrollaron evento adverso severo**

Número del Centro /Número del Sujeto	Sexo	Edad	Evento adverso	Lote	Número de dosis recibidas
Clínica 1. La Lisa/23-ST	Masculino	25 años	Dengue	EC-CVRBDC-2002	1 (RBD_TT 25 µg)
Clínica 1. La Lisa/6-ST	Masculino	36 años	Intoxicación alimentaria	EC-CVRBDC-2001	1 (RBD_TT 15 µg)

### 14.3.3. Narración de las muertes, otros eventos adversos serios y de cierta significación.

#### Eventos adversos severos no relacionados

- Categoría de la narración: EA severo.

#### **Identificación**

Código del sujeto: 23-ST

Iniciales del sujeto: ACA

Dosis recibida: 25 µg del candidato vacunal RBD\_TT

Evento adverso: síndrome febril inespecífico que atendiendo al cuadro clínico y la situación epidemiológica del país se concluyó como un caso sospechoso de dengue, de intensidad severa, grave por requerir hospitalización.

Clasificación: EA no solicitado.

Tratamiento: dipirona (dos tabletas por vía oral) para tratar la cefalea; captopril (25 mg, una tableta por vía oral) y ácido acetil salicílico (81 mg, tres tabletas) por cifras tensionales de 130/90 mm<sup>3</sup> Hg.

Relación con el medicamento: inconsistente con la vacunación (no relacionado con la vacunación)

### **Demografía**

Edad: 25 años

Género: masculino

Color de la piel: mestiza

### **Dosificación**

Dosis: una dosis de 25 µg del candidato vacunal RBD\_TT

Ruta: intramuscular

Duración (hasta el evento): siete días desde el tratamiento

Régimen: ambulatorio

### **Historia Médica:**

Enfermedad anterior relevante: ninguna

Medicación anterior relevante: ninguna

### **Estatus Médico Real:**

Condición Clínica: Sujeto sin enfermedad de base conocida, aunque con alteraciones electrocardiográficas sin traducción patológica antes de iniciar la vacunación

Enfermedad concomitante relevante: ninguna

Medicaciones concomitantes relevantes: ninguno

Mediciones de laboratorio relevantes: ninguna antes de iniciar la inmunización (único momento de examen realizado).

Descripción del evento: sujeto que recibió la primera dosis de la vacuna el 12/11/2020. A los siete días (19/11/2020) alrededor de las 20:15 comienza con dolor en el pecho duración 30 minutos y desaparece el síntoma. Después comienza con cefalea leve que alivia con dipirona (dos tabletas por vía oral). Al día siguiente aparece fiebre de 38.5 °C y cefalea. Se decidió trasladarlo en ambulancia a la Clínica 1 La Lisa. Durante el traslado se medicó con captopril (25 mg, una tableta por vía oral) y ácido acetil salicílico (81 mg, tres tabletas por cifras tensionales de 130/90). Se valoró y se diagnosticó un síndrome febril inespecífico, por lo que se remitió al hospital IPK debido a una sospecha de dengue sin complicaciones graves. Se confirma el 26/11/2020 con resultado positivo de IgM, el diagnóstico de dengue. Durante el episodio agudo el sujeto presentó cifras de TGO (104.2 U) y TGP (91.9 U) elevadas. Recibió hidratación por cifras de plaquetas de  $97 \times 10^9/L$  y hematocrito elevado 0.447.

Después del egreso el 26/11/2020 acude al consultorio médico en la semana siguiente por presentar dolor abdominal localizado en hipocondrio izquierdo. El médico de la familia realiza diagnóstico presuntivo de hepatitis reactiva post dengue. Se indica repetir complementarios y ultrasonido abdominal para confirmar diagnóstico y decidir interrupción del estudio. Por razones personales el sujeto no pudo acudir a realizarse los estudios e interrumpe el estudio por abandono voluntario al transcurrir los 14 días previstos por protocolo para reprogramar la segunda dosis.

- Categoría de la narración: EA severo (recibió una dosis).

### **Identificación**

Código del sujeto: 6-ST

Iniciales del sujeto: ERL

Dosis recibida: 15 µg del candidato vacunal RBD\_TT

Evento adverso: intoxicación alimentaria que atendiendo al cuadro clínico se consideró de intensidad severa, no grave

Clasificación: EA no solicitado.

Tratamiento: benadrilina e hidrocortizona (cada 8 horas); y cloruro de sodio 0.9% (cada 1 hora en las primeras horas de presentado el EA y después cada 6 horas hasta completar las 24 horas posterior a la presentación del EA).

Relación con el medicamento: inconsistente con la vacunación (no relacionado con la vacunación). Evento Coincidental

### **Demografía**

Edad: 36 años

Género: masculino

Color de la piel: blanca

### **Dosificación**

Dosis: una dosis de 15 µg del candidato vacunal RBD\_TT

Ruta: intramuscular

Duración (hasta el evento): un día desde el tratamiento

Régimen: ambulatorio

### **Historia Médica:**

Enfermedad anterior relevante: ninguna

Medicación anterior relevante: ninguna

### **Estatus Médico Real:**

Condición Clínica: Sujeto sin enfermedad de base conocida, pero con alteraciones electrocardiográficas sin traducción patológica antes de iniciar la vacunación

Enfermedad concomitante relevante: ninguna

Medicaciones concomitantes relevantes: ninguno

Mediciones de laboratorio relevantes: cifras de creatinina y ALAT fuera de rango (altos) no clínicamente significativo, desde antes de iniciar la inmunización y que no variaron con esta. La glicemia a los 56 días se informó por debajo del rango de referencia, que no

puede descartarse guarde relación como alguna inconsistencia durante el proceso analítico o el reactivo utilizado.

Descripción del evento: sujeto que recibió la primera dosis de la vacuna el 02/11/2020 con evolución satisfactoria durante las primeras tres horas de observación en el Sitio Clínico. El día 3/11/2020 a las 10:15 horas se le realizó en el sitio clínico la Evolución Médica de las 24 h, en la que el sujeto refiere no presentar síntomas, el examen físico resultó negativo. El propio día 03/11/2020, entre los 20 y 30 minutos después de almorzar, los alimentos incluían pescado (Bonito), comenzó a presentar prurito, taquicardia y enrojecimiento marcado de los ojos, la cara, el tórax y los brazos; por lo que alrededor de las 16:30 acudió al Cuerpo de Guardia del Hospital Manuel Fajardo. Al examen físico, se constató lo referido por el sujeto, la tensión arterial 100 con 50 mmHg, y la frecuencia cardiaca de 132 por minuto, resto del examen físico negativo. La impresión diagnóstica fue Intoxicación alimentaria y se indicó mantener en la Sala de Observación del Hospital Manuel Fajardo cama 2. Se realizó electrocardiograma y exámenes complementarios. El electrocardiograma mostró taquicardia sinusal. Los resultados de los complementarios fueron: hematocrito 0.44; leucocitos 14,000 (polimorfos 0.94%, linfocitos 0.06% y eosinófilos en 0.00%), glicemia 5,6 mm x L, recuento de plaquetas 295, 000. Se indicó tratamiento con benadrilina (20 mg) un ampulla EV cada 8 horas, hidrocortisona (100 mg) dos bulbos EV cada 8 horas. Solución Salina Fisiológica al 0.9% 500 mL en 1 hora y continuar con 500 mL cada 6 horas.

La evolución médica del sujeto fue satisfactoria, la coloración roja de la piel fue disminuyendo paulatinamente, al igual que la taquicardia. Mantuvo buen estado general, afebril, sin vómitos ni diarreas por lo que al siguiente día 4/11/2020 a las 08:00 horas (aproximadamente a las 16 h de la llegada al hospital) se le dio de alta médica con tratamiento de dieta hipoalérgica y benadrilina 1 tableta cada 8 horas. El EA tuvo una duración menor de 24 horas (concluyó el 04/11/2020).

El sujeto el día 03/11/2020, después de salir de la consulta médica evolutiva, almorzó en su centro de trabajo junto a otros 249 comensales, de los cuales 12 presentaron sintomatología caracterizada como una intoxicación alimentaria. Por lo tanto, desde el

---

punto de vista epidemiológico se consideró que este EA no tuvo una asociación causal con el candidato vacunal y que dado que le impidió la realización de sus actividades cotidianas, se trató de un EA de intensidad severa, no grave porque no representó una amenaza para la vida del sujeto ya que las manifestaciones cardiovasculares no fueron graves (hipotensión arterial ligera y taquicardia moderada).

---

## 15. LISTA DE REFERENCIAS

- <sup>1</sup>. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
- <sup>2</sup>. Grupo de trabajo en Buenas Prácticas Clínicas. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. Organización Panamericana de la Salud. 2015. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>
- <sup>3</sup>. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulacion No. 21 – 08. Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. 2018. Disponible en: [https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg\\_21-08.pdf](https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_21-08.pdf)
- <sup>4</sup>. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación No. 45-2007 *Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos.* Disponible en: [https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg\\_45-07\\_requerimientos\\_para\\_la\\_notificacion\\_y\\_el\\_reporte\\_de\\_eventos\\_adversos\\_graves\\_e\\_inesperados\\_en\\_los\\_ensayos\\_clinicos.pdf](https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_45-07_requerimientos_para_la_notificacion_y_el_reporte_de_eventos_adversos_graves_e_inesperados_en_los_ensayos_clinicos.pdf)
- <sup>5</sup>. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: General Considerations for Clinical Trials: E8. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 17 de julio de 1997. Disponible en [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf)
- <sup>6</sup>. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación No. 165–2000. Buenas Practicas Clínicas en Cuba. Disponible en: [https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Dir\\_BPC.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D16](https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Dir_BPC.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D16)
- <sup>7</sup>. World Health Organization. <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- <sup>8</sup>. Shi-Lee W, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. Nature Microbiology. 2020;5:1185-1191.

- <sup>9</sup>. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathistoria clínicaart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;584:353-363.
- <sup>10</sup> Brouwer PhJM, Caniels TG, van der Straten K, Snitselaar JL, Aldon Y, Bangaru S, et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science*. 2020;369:643-650.
- <sup>11</sup>. Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Immunology* 2020; publish online Dec 8 doi:10.1038/s41577-020-00480
- <sup>12</sup>. Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública de Cuba. <https://salud.msp.gov.cu/>
- <sup>13</sup>. Wu SL, Mertens AN, Crider YS, Nguyen A, Pokpongkiat NN, Djajadi S, *et al.* Substantial underestimation of SARS-CoV-2 infection in the United States. *Nature Communications*. 2020;11:4507. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18272-4>
- <sup>14</sup>. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. Versión 1.6. La Habana; MINSAP: 2020.
- <sup>15</sup>. International Society for Infectious Diseases. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:154-55.
- <sup>16</sup>. Kelvin AA, Halperin S. COVID-19 in children: the link in the transmission chain. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:633.
- <sup>17</sup>. Huff HV, Singh A. Asymptomatic transmission during the COVID-19 pandemic and implications for public health strategies. *Clin Infect Dis* 2020.
- <sup>18</sup>. Leidman E, Duca LM, Omura JD, et al. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0-24 Years - United States, March 1-December 12, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:88.
- <sup>19</sup>. Yu J, *et al.* DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science* 2020; 369: 806-811.
- <sup>20</sup>. Mulligan M, Lyke K, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart SP, et al. Jansen, Phase 1/2 study to describe the safety and immunogenicity of a COVID-19 RNA vaccine candidate (BNT162b1) in adults 18 to 55 years of age: Interim report. *Nature* 2020; 586: 589-593.
- <sup>21</sup>. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020 383:1920-1931.
- <sup>22</sup>. Zhu FC, *et al.* Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5- vectored

COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 396; 479-488.

<sup>23.</sup> Zhu FC, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020; 395; 1845-1854.

<sup>24.</sup> Logunov, D. Y. *et al.* Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; 396: 887-897.

<sup>25.</sup> Xia S, *et al.* Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet* 605 *Infect Dis* 2020; published on line Oct 17. doi:10.1016/S1473-3099(20)30831-8.

<sup>26.</sup> Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, Li X, *et al.* Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2020; 324: 951-960.

<sup>27.</sup> Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. *Front Microbiol* 2020; 11: 298.

<sup>28.</sup> Yang Shilong, Li Yan, Dai Lianpan *et al.* Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *Lancet* S1473-3099(21)00127-4.

<sup>29.</sup> Refer to WHO Blueprint information: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/>. As shown, multiple SARS-CoV-2 vaccine candidates use same/similar platforms as for the other vaccines for which there are established WHO guidance

<sup>30.</sup> Global regulatory workshop on COVID-19 vaccine development. A virtual meeting, held under the umbrella of the International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA), convening experts from medicines regulatory authorities, the World Health Organisation (WHO) and the European Commission

<sup>31.</sup> Bacardi D, *et al.* Preclinical safety testing of the Quimi-Hib® vaccine adjuvanted with aluminum phosphate during product development. *Biotechnología Aplicada* 2013;30:118-124.

<sup>32.</sup> Pöllabauer E, Petermann R, Ehrlich R. The influence of carrier protein on the immunogenicity

- of simultaneously administered conjugate vaccines in infants. *Vaccine* 2009;27:1674–1679.
33. Pletz M, Maus U, Krug N, Welte T, Lode H. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008;32:199–206.
34. Goldblatt D. Conjugate vaccines. *Clin Exp Immunol* 2000;119:1–3.
35. Valdes-Balbin Y, Santana-Mederos D, Quintero L, Fernández S, Rodriguez L, Sanchez Ramirez B, et al. SARS-CoV-2 RBD-Tetanus toxoid conjugate vaccine induces a strong neutralizing immunity in preclinical studies. *bioRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.08.430146>
36. Informe de estudio: Toxicidad por dosis repetida y tolerancia local del candidato vacunal anti-SRAS-CoV2 conjugado a toxoide tetánico y adsorbido en hidróxido de aluminio en ratas SD. Código del Estudio: P-05/20.
37. Ensayo clínico Fase I. <https://rpcec.sld.cu/trials/RPCEC00000338>
38. U.S. FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: adaptive design for clinical trials of drugs and biologics. 2019.
39. U.S. FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry. Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. 2020.
40. U.S. FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry. COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention. Silver Spring, MD 20993-0002, May 2020.
41. Hobbs B, Barata P, Kanjanapan Y, et al. Seamless Designs: Current Practice and considerations for Early-Phase Drug Development in Oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2019) 111(2): djy196. doi: 10.1093/jnci/djy196
42. Bothwell LE, Avorn J, Khan NF, et al. Adaptive design clinical trials: a review of the literature and *ClinicalTrials.gov*. *BMJ Open* 2018;8:e018320. doi:10.1136/bmjopen-2017-018320.
43. Flight L, Arshad F, Barnsley R, et al. A Review of Clinical Trials with an Adaptive Design and Health Economic Analysis. *Value in health* 22(2019) 391-398.
44. Estudio Fase I/II, aleatorizado, controlado, adaptativo, a doble ciego y multicéntrico para evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad del candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-1 anti SARS-CoV-2 en un esquema de dos dosis. Promotor Instituto Finlay de

Vacunas. IFV/COR/04.

45. Sekine, T. et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell* 2020; 183: 158-168.
46. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 467-478.
47. Keech C, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle. *N Engl J Med* 2020; 383: 2320-2332.
48. Meylan S, et al. "Stage III hypertension in patients after mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination" *Hypertension* 2021; DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17316
49. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Anthony J, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System.. *Circulation Research*. 2020;126:1457–1475. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
50. Li Y. Lack of Association of ACE2 G8790A gene mutation with essential hypertension in the Chinese population: a meta-analysis involving 5260 subjects. *Front Physiol*. 2012;3:1–8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00364>.
51. Yang M, Zhao J, Xing L, Shi L. The association between angiotensin-converting enzyme 2 polymorphisms and essential hypertension risk: a meta-analysis involving 14,122 patients. *J Renin-Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16:1240-1244. <https://doi.org/10.1177/1470320314549221>.
52. Zhou JB, Yang JK. Meta-analysis of association of ACE2 G8790A polymorphism with Chinese Han essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2009;10:31-34.
53. Malard L, Kakinami L, O'Loughlin J, Roy-Gagnon M-H, Labbe A, Pilote L, et al. The association between the angiotensin-converting enzyme-2 gene and blood pressure in a cohort study of adolescents. *BMC Med Genet*. 2013;14:117. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-117>.
54. Suzuki YJ, Gychka SG. SARS-CoV-2 Spike Protein Elicits Cell Signaling in Human Host Cells: Implications for Possible Consequences of COVID-19 Vaccines. *Vaccines* 2021, 9, 36. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010036>.

- 
- <sup>55</sup>. Goldin CJ, Vázquez R, Polack FP, Alvarez-Paggi D. Identifying pathophysiological bases of disease in COVID-19. Goldin et al. *Translational Medicine Communications* (2020) 5:15 <https://doi.org/10.1186/s41231-020-00067-w>.
- <sup>56</sup>. Anderson EJ, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 in Older Adults. *N Engl J Med* 2020; 383: 2427-2438.
- <sup>57</sup>. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. Tureci, COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* 2020;586,594-599.
- <sup>58</sup>. Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: spike features determining 'host jump' of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends Microbiol* 2015;23:468-478.
- <sup>59</sup>. Addetia, A. et al. Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *J Clin Microbiol* 2020;58:e02107-20.
- <sup>60</sup>. Gao, Q. et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* 2020;369:77-81.
- <sup>61</sup>. Walsh EE, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* 2020; 383: 2439-2450.
- <sup>62</sup>. Polack FP, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; publish online Dec 10. doi:10.1056/NEJMoa2034577.
- <sup>63</sup>. Ramasamy MN, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*, 2020; 396:1979-1993.
- <sup>64</sup>. Sun, J. et al. Generation of a Broadly Useful Model for COVID-19 Pathogenesis, Vaccination, and Treatment. *Cell* 2020; 182: 734-743.
- <sup>65</sup>. Liu, W. J. et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res* 2017; 137: 82-92.
- <sup>66</sup>. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Nussenzweig, Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.11.03.367391 [Preprint]. 5 November 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.11.03.367391>.

- <sup>67</sup>. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Faliti CE, Ramirez SI, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection. bioRxiv 2020.11.15.383323 [Preprint]. 16 November 2020.
- <sup>68</sup>. Du L, He Y, Zhou Y, et al, The spike protein of SARS-CoV a target for vaccine and therapeutic development. Nat. Rev. Microbiol. 2009;7, 226-236.
- <sup>69</sup>. Premkumar L, et al. The receptor-binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. Sci. Immunol. 2020; 5, eabc8413.
- <sup>70</sup>. Epidat: Programa para análisis epidemiológico de datos. Versión 4.1, octubre 2014. Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS); Universidad CES, Colombia. Disponible en: <http://dxsp.sergas.es>.

## 16. APÉNDICES

### 16.1 Información del estudio

#### 16.1.1 Protocolo y enmiendas al protocolo

Durante el desarrollo de esta versión se hicieron varias modificaciones al protocolo del ensayo clínico, terminando en la tercera modificación, versión 1.4 como la versión final en ejecución, la cual se anexa a este informe. Todas las modificaciones fueron aprobadas por los CEI y por el CECMED.

El estudio fue autorizado para su ejecución por el CECMED el 29 de octubre de 2020, en la versión 1.2. Con posterioridad se propusieron y aprobaron tres modificaciones. La primera modificación (4/11/2020) dio lugar a la versión 1.3 autorizada por el CECMED el 13/11/2020. La segunda modificación (28/12/2020) no creó cambio de número de versión de protocolo autorizada por el CECMED en enero de 2021. La tercera modificación (19/01/21) originó la versión 1.4 autorizada por el CECMED el 25/01/2021 con la cual culminó el estudio.

#### 16.1.2 Planilla de muestra del CRD o Reporte de Caso

Se anexa como documento adjunto al protocolo del ensayo clínico (**Apéndice 16.1.1**).

### 16.1.3 Relación de miembros del CEI del CENATOX (CEI centralizado)

La **Tabla 41** relaciona los miembros del CEI que aprobaron las primeras modificaciones (versiones 1.0, 1.1, 1.2 y 1.3) del protocolo. Se especifica, además, la responsabilidad de cada uno.

**Tabla 41. Listado de miembros que aprueban las versiones 1.0, 1.1, 1.2 y 1.3**

Nombre y Apellidos	Responsabilidad
Dr. C. Pedro Fleites Mestre	Presidente
Dr. Liumar Pérez García	Vicepresidente
Lic. Belina Capote Marrero	Secretaria
Lic. Esperanza Lóriga Loaces	Miembro
Dr. Raúl González Pérez	Miembro
Dr. Juan F. Sánchez de la Morena	Miembro
Orfelina Bravo Izaguirre	Miembro de la comunidad

Los miembros del CEI con la responsabilidad de cada uno que aprobaron la modificación 1.4 del protocolo, se especifican en la **Tabla 42**.

**Tabla 42. Listado de miembros que aprueban la versión 1.4**

Nombre y Apellidos	Responsabilidad
Dr. C. Pedro Fleites Mestre	Presidente
Dra.C. Aymeé Ferrer Colás	Vicepresidente
Lic. Belina Capote Marrero	Secretaria
Lic. Esperanza Lóriga Loaces	Miembro
Dr. Raúl González Pérez	Miembro
Msc. Dianelys Díaz Rodríguez	Miembro
Dr. Msc. Liumar Pérez García	Miembro de la comunidad

Información escrita representativa y planilla de muestra del consentimiento

Se anexa como documento adjunto al protocolo del ensayo clínico (**Apéndice 16.1.1**).

### 16.1.4. Lista y descripción de los investigadores y otros participantes importantes en el estudio

**Tabla 43. Listado de participantes en el estudio**

Institución	Nombre y apellidos	Formación	Responsabilidad en el Ensayo Clínico
IPK	María Eugenia Toledo Romaní	Especialista de 1 <sup>er</sup> grado en Medicina General Integral. Dra. en Ciencias Médicas	Investigador Principal
	Mislady Rodríguez Ortiga	Especialista de 1 <sup>er</sup> grado en Epidemiología	Documentadora
IFV	Beatriz Paredes Moreno	Lic. en Ciencias Farmacéuticas	Investigador Promotor
	Meiby de la Caridad Rodríguez González	Especialista de 1 <sup>er</sup> grado en MGI. MSc. en Epidemiología	Representante del Promotor
	Raúl González – Mugica Romero	Lic. Bioquímica	Manejo de datos
	Lic. Marisel Martínez Pérez	Lic. en Ciencias Farmacéuticas	Responsable de Insumos Médicos
	Laura Martha Rodríguez Noda	Lic. Microbiología	Responsable Determinaciones inmunológicas
	Dr. Rodrigo Valera Fernández	Dr. Medicina	Responsable Manejo de muestras
	Lic. Roberto Arias Palomino	Lic. Matemáticas	Responsable Logística y planificación
	MsC. Janet Lora García	MsC. Ciencias Farmacéuticas	Responsable de Aseguramiento de la Calidad
	Lic. Marcos A. Fontaines	Lic. C. Farmacéuticas	Operador de Datos
	Téc. Maite Medina	Téc. Informática	Operador de Datos
	Lic. Rocmira Perez Nicado	Lic. Biología	Evaluaciones inmunológicas
	Lis. Ismavy Castillo	Lic. Biología	Evaluaciones inmunológicas
	Lic. Aniurka Garcés Echevarría	Lic. Tecnología Salud	Recepción y Custodia de muestras
	Dra. Barbará Cedré	Dra. Ciencias Farmacéuticas	Recepción de resultados inmunológicos
CL	Dra. Leslyhana Verdecia Sánchez	Dr. en Medicina. Especialista en Medicina Interna	Investigador responsable
	Dr. José Manuel Coviella Artime	Dr. en Medicina. Especialista en en MGI	Investigador Clínico

<b>Institución</b>	<b>Nombre y apellidos</b>	<b>Formación</b>	<b>Responsabilidad en el Ensayo Clínico</b>
	Dra. Yanet Gómez Maceo	Dr. en Medicina. Especialista en MGI	Investigador Clínico
	Dr. Radamet Reyes Matencio	Dr. en Medicina. Especialista en MGI	Investigador Clínico
	Dr. Juan Peña Curó	Dr. en Medicina. Especialista en Cirugía	Investigador Clínico
	Dra. Yusnabys Lázara Domínguez Fernández	Dr. en Medicina. Especialista en MGI	Investigador Clínico
	Dr. Luis Augusto Céspedes Lantigua	Dr. en Medicina. Especialista en Cardiología	Investigador Clínico
	MsC Irania Morffi Cinta	Lic. Enfermería. MsC.	Responsable de Enfermería. Toma de muestra para PCR
	Lic. Yaila Rodríguez de la Fe	Lic. Enfermería.	Toma de muestras de sangre, PCR y Vigilancia de EA
	Lic. Minerva Martínez Méndez	Lic. Enfermería.	Toma de muestras de sangre, Vigilancia de EA
	Lic. Caridad María Cantillo Quintana	Lic. Enfermería.	Vacunadora
	Lic. Kenia Carredano Llerandi	Lic. Enfermería.	Vacunadora
	Lic. Ana Caridad Pacheco Borrego	Lic. Enfermería.	Vacunadora
	Lic. Regla de la C. Morales García	Lic. Enfermería.	Vacunadora
	Lic. Amarilis Gutiérrez Villaboy	Lic. Enfermería.	Toma de muestras para PCR, Vigilancia de EA
	Lic. Julia Gallardo Pérez	Lic. Enfermería.	Vigilancia de EA
	Lic. Olidia Díaz Aguilar	Lic. Enfermería.	Vigilancia de EA
	Lic. Susser Lara Licea	Lic. Enfermería.	Vigilancia de EA y electrocardiograma
	Lic. Lídice Tamayo Brañas	Lic. en laboratorio clínico	Toma y manejo de muestras de sangre
	Lic. Maribel Escalona Rodríguez	Lic. en Tecnología de la salud. Perfil Laboratorio	Toma y manejo de muestras de sangre
	Rachel García Roig	Tec. en Archivo	Archivo de documentación

<b>Institución</b>	<b>Nombre y apellidos</b>	<b>Formación</b>	<b>Responsabilidad en el Ensayo Clínico</b>
ICIMAF	Carmen Valenzuela Silva	MSc. en Ciencias Matemáticas, Lic. en Matemática	Diseño y análisis estadístico
CENCEC	Ivis Mendoza Hernández	MSc. en Farmacología, MSc. en Ensayos Clínicos Lic. en Ciencias Farmacéuticas	Monitor, Gerente de Proyecto
	Elena García López	MSc. en Farmacología, MSc. en Ensayos Clínicos Lic. en Ciencias Farmacéuticas	Monitor, Asistente de Investigación Clínica
	Yaima Muñoz Morejón	Dr. en Medicina. Especialista en Microbiología MSc. en Ensayos Clínicos	Monitor, Asistente de Investigación Clínica
	Evelyn Galano Frutos	MSc. en Ensayos Clínicos Lic. en Ciencias Farmacéuticas	Monitor, Asistente de Investigación Clínica
CIM	Tays Hernández García	Dr.C. Biológicas, Lic. en Bioquímica	Supervisora
	Ivette Orosa Vazquez	Lic. en Bioquímica	Analista
	Marianniz Días Hernández	Lic. en Química	Analista
	Gretchen Bergado Báez	MSc, Lic en Bioquímica	Analista
	Franciscary Pi Estopiñán	Lic en Bioquímica	Analista
	Belinda Sánchez Ramírez	Dr.C. Biológicas, Lic. en Bioquímica	Supervisora
	Yanelda García Vega	MSc. Laboratorio Clínico, Lic. en Bioquímica	Redacción de informe final
DC	Lic. Enrique Noa Romero.	Lic. Biología. MSc. Microbiología Dr.C. de la Salud.	Evaluaciones inmunológicas
	Lic. Juliet M. Enríquez Puertas	Lic. Tecnología de la Salud. MSc. de la Salud	Evaluaciones inmunológicas
	Lic. Yenicet Infante Hernández	Lic. Tecnología de la Salud	Evaluaciones inmunológicas

<b>Institución</b>	<b>Nombre y apellidos</b>	<b>Formación</b>	<b>Responsabilidad en el Ensayo Clínico</b>
	Lic. Anamary Suárez Batista.	Lic. Biología. MSc Virología	Evaluaciones inmunológicas
	Lic. Marielis Cabrera Garrido	Lic. Bioquímica y Biología Molecular	Evaluaciones inmunológicas
	Lic. Otto Cruz Sui	Lic. Biología. MSc. Bioquímica. Dr.C. de la Salud	Evaluaciones inmunológicas
	Dra. Carmen L. Perera González	Dra. Medicina Veterinaria. Dr.C. Veterinarias	Evaluaciones inmunológicas
	Lic. Nivaldo L. González Sosa	Lic. Microbiología. Ms.C. Microbiología	Evaluaciones inmunológicas
	Lic. Marta Dubed Echevarría	Lic. Biología. MSc. Virología.	Evaluaciones inmunológicas
	Lic. María T. Pérez Guevara	Bioquímica. MSc. Bioquímicas	Aseguramiento Calidad
CIMEQ	MCs. Yolanda Cruz Gómez	Licenciada en Bioquímica. MSc. en Ciencias del Laboratorio Clínico	Responsable de procesamiento de muestras y emisión de resultados, laboratorio clínico
	Dra. Lisy Vento Buigues	Dra. en Medicina Especialista en MGI y Laboratorio Clínico	Responsable de procesamiento de muestras y emisión de resultados, laboratorio clínico

---

**16.1.5 Firmas del investigador principal o coordinador o del oficial médico responsable del Promotor**

Estudio Fase I, abierto, secuencial y adaptativo, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad, del Candidato Vacunal profiláctico FINLAY-FR-2 anti SARS-CoV-2

*Yo he leído este informe y confirmo que, en virtud de mi máximo conocimiento, el mismo describe con precisión la conducción y los resultados del estudio.*

**INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROMOTOR**

---

(Nombre impreso, afiliación)

---

(Firma)

---

(Fecha)

### 16.1.6 Listado de sujetos que recibieron el producto en investigación de lotes específicos

**Tabla 44. Listado de sujetos según lote y fortaleza del candidato vacunal FINLAY-FR-2**

Código	Tratamiento	Fortaleza	Código	Tratamiento	Fortaleza
01-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	21-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
02-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	22-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
03-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	23-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
04-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	24-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
05-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	25-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
06-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	26-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
07-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	27-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
08-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	28-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
09-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	29-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
10-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	30-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
11-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	31-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
12-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	32-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
13-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	33-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
14-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	34-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
15-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	35-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
16-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	36-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
17-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	37-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
18-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	38-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
19-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	39-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg
20-ST	EC-CVRBDC-2001	15µg	40-ST	EC-CVRBDC-2002	25µg

**Tabla 45. Listado de sujetos según lote del candidato vacual FINLAY-FR-2 ó FINLAY-FR-1A recibido como dosis de refuerzo.**

Código	Grupo	Tipo de dosis de refuerzo	Lote	Código	Grupo	Tipo de dosis de refuerzo	Lote
01-ST	15 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2001	21-ST	25 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008
02-ST	15 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008	22-ST	25 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008
03-ST	15 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2001	23-ST	25 µg	--	
04-ST	15 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008	24-ST	25 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2002
05-ST	15 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008	25-ST	25 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2002
06-ST	15 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008	26-ST	25 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2002
07-ST	15 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2001	27-ST	25 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2002
08-ST	15 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008	28-ST	25 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2002
09-ST	15 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008	29-ST	25 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008
10-ST	15 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008	30-ST	25 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2002
11-ST	15 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008	31-ST	25 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2002
12-ST	15 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2001	32-ST	25 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008
13-ST	15 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008	33-ST	25 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2002
14-ST	15 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2001	34-ST	25 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008
15-ST	15 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2001	35-ST	25 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008
16-ST	15 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2001	36-ST	25 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008
17-ST	15 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2001	37-ST	25 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2002
18-ST	15 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2001	38-ST	25 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008
19-ST	15 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008	39-ST	25 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008
20-ST	15 µg	FINLAY-FR-2	EC-CVRBDC-2001	40-ST	25 µg	FINLAY-FR-1A	EC-CVRBDd-2008

### 16.1.7 Esquema de aleatorización y códigos

Se realizó una aleatorización simple, estratificada según respuesta (R) o no respuesta (NR). En el caso del grupo de 15 µg no estaban disponibles todos los datos de neutralización; por tanto, se realizó la aleatorización estratificada según neutralización molecular o ID<sub>50</sub>. La decisión del umbral de respuesta y no respuesta respecto a la neutralización molecular, se definió en función del límite de detección de la técnica (25). Cada secuencia de respondedores (ID<sub>50</sub> > 25) y no respondedores (ID<sub>50</sub> < 25) se ordenó según el número de inclusión y dentro de cada secuencia se asignó de manera aleatoria la misma formulación o el candidato FINLAY-FR-1A, usando el sistema para análisis de datos epidemiológicos EPIDAT.<sup>70</sup> En el grupo de 25 µg, la clasificación de respondedores y no respondedores se realizó como estaba planificado según la presencia de Ac. neutralizantes, con la excepción de cuatro sujetos en que no se contaba con la determinación de neutralización viral en el momento de la aleatorización y fueron considerados bajo el mismo criterio que la dosis de 15 µg

con los datos disponibles de ID<sub>50</sub> (22-ST, 35-ST, 37-ST y 38-ST). Se especifican en la **Tabla 46** la categoría donde fueron considerados y el tipo de dosis de refuerzo recibida por cada sujeto.

**Tabla 46. Listado de sujetos del estudio según datos disponibles y asignación del tipo de dosis de refuerzo, aleatorización realizada sobre criterio de respondedor/no respondedor para la variable neutralización molecular o viral**

Código	Grupo	R/ NR	Tipo de dosis de refuerzo	Código	Grupo	R/ NR	Tipo de dosis de refuerzo
01-ST	15 µg	NR	FINLAY-FR-2	21-ST	25 µg	R	FINLAY-FR-1A
02-ST	15 µg	R	FINLAY-FR-1A	22-ST	25 µg	R	FINLAY-FR-1A
03-ST	15 µg	R	FINLAY-FR-2	23-ST	25 µg	--	--
04-ST	15 µg	R	FINLAY-FR-1A	24-ST	25 µg	NR	FINLAY-FR-2
05-ST	15 µg	NR	FINLAY-FR-1A	25-ST	25 µg	R	FINLAY-FR-2
06-ST	15 µg	NR	FINLAY-FR-1A	26-ST	25 µg	R	FINLAY-FR-2
07-ST	15 µg	NR	FINLAY-FR-2	27-ST	25 µg	R	FINLAY-FR-2
08-ST	15 µg	R	FINLAY-FR-1A	28-ST	25 µg	R	FINLAY-FR-2
09-ST	15 µg	NR	FINLAY-FR-1A	29-ST	25 µg	NR	FINLAY-FR-1A
10-ST	15 µg	NR	FINLAY-FR-1A	30-ST	25 µg	R	FINLAY-FR-2
11-ST	15 µg	NR	FINLAY-FR-1A	31-ST	25 µg	NR	FINLAY-FR-2
12-ST	15 µg	NR	FINLAY-FR-2	32-ST	25 µg	NR	FINLAY-FR-1A
13-ST	15 µg	NR	FINLAY-FR-1A	33-ST	25 µg	NR	FINLAY-FR-2
14-ST	15 µg	NR	FINLAY-FR-2	34-ST	25 µg	NR	FINLAY-FR-1A
15-ST	15 µg	NR	FINLAY-FR-2	35-ST	25 µg	R	FINLAY-FR-1A
16-ST	15 µg	NR	FINLAY-FR-2	36-ST	25 µg	R	FINLAY-FR-1A
17-ST	15 µg	R	FINLAY-FR-2	37-ST	25 µg	NR	FINLAY-FR-2
18-ST	15 µg	R	FINLAY-FR-2	38-ST	25 µg	NR	FINLAY-FR-1A
19-ST	15 µg	R	FINLAY-FR-1A	39-ST	25 µg	NR	FINLAY-FR-1A
20-ST	15 µg	NR	FINLAY-FR-2	40-ST	25 µg	R	FINLAY-FR-1A

## 16.1.8 Certificados de inspecciones y auditorías

### Clínica 1 Unidad de Atención de Salud (La Lisa)

 **CECMED**  
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL  
DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS  
Y DISPOSITIVOS MÉDICOS  
Ministerio de Salud Pública de Cuba

 CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS

La Habana, 16 de noviembre de 2020  
"Año 62 de la Revolución"

DMB: 298/20

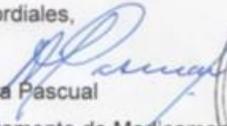
DrC. Vicente Verez Bencomo  
Director Instituto Finlay  
Biocubafarma.

Asunto: Informe de inspección de Buenas prácticas clínicas al ensayo clínico "Estudio Fase I, abierto, secuencial y adaptativo, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad, del Candidato Vacunal profiláctico FINLAY- FR-2 anti SARS – CoV – 2"

Estimado Director:

Adjunto enviamos el Informe de la Inspección efectuada del 12 al 13 de noviembre del presente año en la Clínica 1, Unidad de Atención de Salud, con el objetivo de verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y de la Reglamentación Farmacéutica en las actividades y ejecución del ensayo clínico autorizado a que se hace referencia en el asunto.  
Como resultado de la inspección se evidenció el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y el dominio de la actividad que realizan todos los participantes en el ensayo clínico.

Con saludos cordiales,

  
Lic. Danay Mora Pascual  
Jefa del Departamento de Medicamentos y Biológicos.  
CECMED.

 REPUBLICA DE CUBA  
MINISTERIO DE SALUD PUBLICA  
CECMED

.c.c. Dra. Meybi de la Caridad Rodríguez González Directora de Investigaciones Clínicas Finlay

Calle 200 No. 1706 entre 17 y 19, Rpto. Siboney, Playa, La Habana, Cuba. C.P. 11600, A.P. 16065.  
Telf: (537) 2718645, 2718767, 2718622, 2718823 Fax: 2714023 E-mail: cecmed@cecmed.sld.cu Web: www.cecmed.sld.cu

### **16.1.9 Documentación de los métodos estadísticos**

Los métodos estadísticos usados son esencialmente los planificados en el protocolo, regidos por las normas internacionales de la ICH.<sup>5</sup>

Se adjuntan los cinco análisis intermedios realizados por el Comité Independiente de Monitoreo de los Datos.

### **16.1.10 Documentación de los métodos de estandarización inter-laboratorio y procedimientos de aseguramiento de la calidad si fueron usados**

No procede.

### **16.1.11 Publicaciones basadas en el estudio**

No procede

### **16.1.12 Publicaciones importantes referenciadas en el informe**

1. Yang Shilong, Li Yan, Dai Lianpan et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD protein vaccine against COVID-19 in adults: pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. Posted December 22, 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.20.20248602> medRxiv preprint
2. Jackson LA, Anderson EJ, Roushaphel NG, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. N Engl J Med 2020 383:1920-1931.
3. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet 2020; 396: 467-478

Se anexa una copia impresa de estas publicaciones.

### **16.2 Listados de datos de los sujetos**

29-ST. Confirmado PCR positivo el 2/02/21 (recibió 2 dosis).

33-ST. Confirmado PCR positivo el 30/01/21 (recibió la dosis de refuerzo el 26/01/21, con PCR negativo del 25/01/21).

### 16.2.1 Sujetos descontinuados del estudio

Código	Grupo	Fecha de inclusión	Fecha de interrupción	# de dosis recibidas	Causa de interrupción
07-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	2	Abandono voluntario
08-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	2	Abandono voluntario
11-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	2	Abandono voluntario
17-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	2	Abandono voluntario
23-ST	25 µg	12/11/2020	19/11/2020	1	Abandono voluntario
29-ST	25 µg	12/11/2020	02/02/2021	2	PCR positivo
30-ST	25 µg	12/11/2020	07/01/2021	2	Embarazo
33-ST	25 µg	12/11/2020	30/01/2021	3	PCR positivo

### 16.2.2 Desviaciones del Protocolo

Descrito en el acápite 10.2

### 16.2.3 Sujetos excluidos del análisis de eficacia

<b>ESTUDIO IFV/COR/06</b>					
<b>(Identificación del grupo de datos)</b>					
Código	Grupo	Sexo	Edad	Observación excluida	Razón(s)
01-ST	15 µg	Masculino	35	T84	No se tomó muestra
02-ST	15 µg	Femenino	27	T84	No se tomó muestra
07-ST	15 µg	Masculino	34	T70 y T84	Abandono voluntario
08-ST	15 µg	Masculino	26	T70 y T84	Abandono voluntario
11-ST	15 µg	Masculino	40	T70 y T84	Abandono voluntario
13-ST	15 µg	Masculino	58	T70	No se tomó muestra
17-ST	15 µg	Masculino	42	T70 y T84	Abandono voluntario
22-ST	25 µg	Masculino	25	T42	No se tomó muestra
23-ST	25 µg	Masculino	37	T42 a T84	Abandono voluntario
29-ST	25 µg	Femenino	33	T70 y T84	PCR positivo
30-ST	25 µg	Femenino	55	T70 y T84	Embarazo
33-ST	25 µg	Masculino	40	T70 y T84	PCR positivo

**16.2.4. Datos demográficos y de base**

ID	Grupo	Firma CI	Iniciales	Sexo	Edad	Color piel	Peso	Talla	IMC
01-ST	15 µg	10/30/2020	EPA	Masculino	35	Blanca	83	175	25
02-ST	15 µg	10/30/2020	EPS	Femenino	27	Blanca	50	150	21.5
03-ST	15 µg	10/30/2020	LPA	Femenino	31	Blanca	65	167	23.3
04-ST	15 µg	10/30/2020	NCA	Femenino	28	Negra	55	158	22
05-ST	15 µg	10/30/2020	RCR	Masculino	25	Negra	83	179	25.9
06-ST	15 µg	10/30/2020	ERL	Masculino	36	Blanca	80	170	26.9
07-ST	15 µg	10/30/2020	YSR	Femenino	38	Blanca	76	176	24.5
08-ST	15 µg	10/30/2020	ORM	Masculino	34	Blanca	81	176	26.1
09-ST	15 µg	10/30/2020	HGV	Masculino	26	Blanca	75	168	26.6
10-ST	15 µg	10/30/2020	YMC	Masculino	27	Negra	82	167	29.4
11-ST	15 µg	10/30/2020	AEL	Masculino	53	Blanca	67	161	25.8
12-ST	15 µg	10/30/2020	YRP	Masculino	40	Blanca	81	170	28
13-ST	15 µg	10/30/2020	MGPS	Masculino	49	Blanca	75	165	27.5
14-ST	15 µg	10/30/2020	ABG	Masculino	58	Blanca	75	170	26
15-ST	15 µg	10/30/2020	JDCC	Masculino	56	Blanca	75	163	28.2
16-ST	15 µg	10/30/2020	JLMP	Masculino	42	Blanca	66	160	25.8
17-ST	15 µg	10/30/2020	RDB	Masculino	44	Blanca	75	167	26.9
18-ST	15 µg	10/30/2020	APS	Masculino	42	Blanca	78	171	26.7
19-ST	15 µg	10/30/2020	SCM	Masculino	49	Blanca	86	179	26.8
20-ST	15 µg	10/30/2020	NMM	Femenino	49	Blanca	77	173	25.7
21-ST	25 µg	10/30/2020	YCB	Femenino	27	Negra	61	155	24
22-ST	25 µg	10/30/2020	RRR	Masculino	24	Blanca	70	180	20
23-ST	25 µg	11/5/2020	ACA	Masculino	25	Mestiza	60	175	21
24-ST	25 µg	10/30/2020	HLGC	Masculino	37	Blanca	85	173	28
25-ST	25 µg	11/5/2020	LFM	Femenino	33	Blanca	53	162	20
26-ST	25 µg	11/5/2020	RMBR	Masculino	26	Blanca	101	186	29.1
27-ST	25 µg	11/5/2020	ADH	Masculino	25	Blanca	60	160	23.4
28-ST	25 µg	11/5/2020	YCR	Femenino	32	Blanca	69	157	28
29-ST	25 µg	10/30/2020	JMC	Masculino	35	Blanca	63	171	21.5
30-ST	25 µg	11/5/2020	YPE	Femenino	33	Negra	64	163	24.1
31-ST	25 µg	10/30/2020	ECMH	Femenino	55	Blanca	67	154	28.3
32-ST	25 µg	10/30/2020	GCAR	Femenino	51	Blanca	63	155	25.2
33-ST	25 µg	10/30/2020	MCG	Masculino	40	Mestiza	72	170	24.9
34-ST	25 µg	10/30/2020	EVR	Masculino	50	Mestiza	73	165	26.8
35-ST	25 µg	10/30/2020	AVA	Femenino	48	Blanca	65	168	23
36-ST	25 µg	10/30/2020	WBR	Masculino	44	Blanca	70	174	23.1
37-ST	25 µg	10/30/2020	ZBP	Femenino	50	Blanca	65	160	25.4
38-ST	25 µg	10/30/2020	LAG	Femenino	49	Mestiza	56.5	154	23.8

ID	Grupo	Firma CI	Iniciales	Sexo	Edad	Color piel	Peso	Talla	IMC
39-ST	25 µg	10/30/2020	KRM	Femenino	51	Mestiza	65	160	25.3
40-ST	25 µg	10/30/2020	DTC	Masculino	43	Mestiza	83	165	29.4

### Tratamiento previo

ID	Grupo	Fármaco	Motivo	Frecuencia	Unidad	Tpo_uso
11-ST	15 µg	Enalapril	Hipertensión arterial	Diario	mg	10 años
12-ST	15 µg	Enalapril	Hipertensión arterial	Diario	mg	19 años
14-ST	15 µg	Metformina	Diabetes mellitus tipo 2	c/12 horas	mg	5 años
14-ST	15 µg	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	10 años
14-ST	15 µg	Clortalidona	Hipertensión arterial	Diario	mg	10 años
14-ST	15 µg	Amlodipino	Hipertensión arterial	Diario	mg	10 años
24-ST	25 µg	Enalapril	Hipertensión arterial	Diario	mg	1 años
26-ST	25 µg	Salbutamol spray	Asma bronquial	En crisis	PUcH	>20 años
29-ST	25 µg	Salbutamol spray	Asma bronquial	Inter crisis	PUCH	>20 años
38-ST	25 µg	Salbutamol spray	Asma bronquial	Inter crisis	PUCH	10 años
39-ST	25 µg	Ranitidina	Hernia ihatal	En crisis	mg	10 años
39-ST	25 µg	Omeprazol	Hernia hiatal	En crisis	mg	10 años
39-ST	25 µg	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	10 años

*Tpo: Tiempo*

**16.2.5. Datos de concentración del medicamento y de cumplimiento**

ID	Grupo	Fecha dosis1	Fecha dosis2	Fecha dosis3	Causas de no cumplimiento
01-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	26/01/2021	--
02-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	27/01/2021	--
03-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	27/01/2021	--
04-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	27/01/2021	--
05-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	26/01/2021	--
06-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	27/01/2021	--
07-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	--	Abandono voluntario
08-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	--	Abandono voluntario
09-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	27/01/2021	--
10-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	26/01/2021	--
11-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	--	Abandono voluntario
12-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	27/01/2021	--
13-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	26/01/2021	--
14-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	27/01/2021	--
15-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	27/01/2021	--
16-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	27/01/2021	--
17-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	--	Abandono voluntario
18-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	27/01/2021	--
19-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	27/01/2021	--
20-ST	15 µg	02/11/2020	30/11/2020	27/01/2021	--
21-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	27/01/2021	--
22-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	27/01/2021	--
23-ST	25 µg	12/11/2020	--	--	Abandono voluntario
24-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	27/01/2021	--
25-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	27/01/2021	--
26-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	27/01/2021	--
27-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	27/01/2021	--
28-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	27/01/2021	--
29-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	--	PCR positivo
30-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	--	Embarazo
31-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	27/01/2021	--
32-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	27/01/2021	--
33-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	26/01/2021	PCR positivo
34-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	27/01/2021	--
35-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	27/01/2021	--
36-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	27/01/2021	--
37-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	27/01/2021	--

ID	Grupo	Fecha dosis1	Fecha dosis2	Fecha dosis3	Causas de no cumplimiento
38-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	27/01/2021	--
39-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	27/01/2021	--
40-ST	25 µg	12/11/2020	10/12/2020	27/01/2021	--

*Cada fecha coincide con una dosis recibida de la formulación correspondiente*

### 16.2.6. Datos de respuesta de eficacia individual

#### Título de anticuerpos IgG anti-RBD según tiempos de evaluación

ID	Grupo	Tipo dosis de refuerzo	Título de anticuerpos IgG anti-RBD						
			T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
01-ST	15 µg	FR-2	25	50	50	50	100	100	No muestra
02-ST	15 µg	FR-1A	25	50	50	200	800	800	No muestra
03-ST	15 µg	FR-2	25	50	50	50	400	200	400
04-ST	15 µg	FR-1A	25	50	50	200	400	800	800
05-ST	15 µg	FR-1A	25	50	50	100	100	100	100
06-ST	15 µg	FR-1A	25	50	50	100	200	100	100
07-ST	15 µg	FR-2	25	50	50	50	200	Abandono voluntario	Abandono voluntario
08-ST	15 µg	FR-1A	25	100	100	200	400	Abandono voluntario	Abandono voluntario
09-ST	15 µg	FR-1A	25	100	50	50	400	100	100
10-ST	15 µg	FR-1A	25	50	200	100	400	400	200
11-ST	15 µg	FR-1A	25	50	50	50	100	Abandono voluntario	Abandono voluntario
12-ST	15 µg	FR-2	25	100	100	100	200	200	200
13-ST	15 µg	FR-1A	25	50	100	100	200	No muestra	800
14-ST	15 µg	FR-2	25	50	50	50	400	50	400
15-ST	15 µg	FR-2	25	50	50	100	200	100	50
16-ST	15 µg	FR-2	25	50	50	200	50	400	800
17-ST	15 µg	FR-2	25	50	50	400	800	Abandono voluntario	Abandono voluntario
18-ST	15 µg	FR-2	25	50	50	50	100	100	200
19-ST	15 µg	FR-1A	25	50	50	50	50	400	400
20-ST	15 µg	FR-2	25	50	50	50	200	50	50
21-ST	25 µg	FR-1A	25	50	50	100	200	1600	1600
22-ST	25 µg	FR-1A	25	50	50	No muestra	100	1600	800

ID	Grupo	Tipo dosis de refuerzo	Título de anticuerpos IgG anti-RBD						
			T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
23-ST	25 µg	FR-2	25	50	50	Abandono voluntario	Abandono voluntario	Abandono voluntario	Abandono voluntario
24-ST	25 µg	FR-2	25	50	50	50	50	100	200
25-ST	25 µg	FR-2	25	100	100	200	200	800	400
26-ST	25 µg	FR-2	25	100	50	100	400	1600	3200
27-ST	25 µg	FR-2	25	200	2800	400	400	400	800
28-ST	25 µg	FR-2	25	100	100	200	200	800	1600
29-ST	25 µg	FR-1A	25	100	50	1600	400	PCR positivo	PCR positivo
30-ST	25 µg	FR-2	25	200	400	6400	6400	Embarazo	Embarazo
31-ST	25 µg	FR-2	25	100	100	100	100	100	100
32-ST	25 µg	FR-1A	25	50	200	400	100	400	200
33-ST	25 µg	FR-2	25	50	50	50	50	PCR positivo	PCR positivo
34-ST	25 µg	FR-1A	25	50	50	200	100	100	50
35-ST	25 µg	FR-1A	25	100	50	400	200	800	1600
36-ST	25 µg	FR-1A	25	800	100	800	1600	1600	800
37-ST	25 µg	FR-2	25	50	50	50	50	100	50
38-ST	25 µg	FR-1A	25	50	50	100	50	200	200
39-ST	25 µg	FR-1A	25	50	50	400	100	200	200
40-ST	25 µg	FR-1A	25	50	50	50	200	800	800

FR-1A: (FINLAY-FR-1A); FR-2: (FINLAY-FR-2)

**Índice seroconversión según título de anticuerpos IgG anti-RBD según tiempos de evaluación**

ID	Grupo	Tipo de dosis de refuerzo	Índice de seroconversión					
			T14	T28	T42	T56	T70	T84
01-ST	15 µg	FR-2	2	2	2	4	4	No muestra
02-ST	15 µg	FR-1A	2	2	8	32	32	No muestra
03-ST	15 µg	FR-2	2	2	2	16	8	16
04-ST	15 µg	FR-1A	2	2	8	16	32	32
05-ST	15 µg	FR-1A	2	2	4	4	4	4
06-ST	15 µg	FR-1A	2	2	4	8	4	4
07-ST	15 µg	FR-2	2	2	2	8	Abandono voluntario	Abandono voluntario
08-ST	15 µg	FR-1A	4	4	8	16	Abandono voluntario	Abandono voluntario
09-ST	15 µg	FR-1A	4	2	2	16	4	4
10-ST	15 µg	FR-1A	2	8	4	16	16	8
11-ST	15 µg	FR-1A	2	2	2	4	Abandono voluntario	Abandono voluntario
12-ST	15 µg	FR-2	4	4	4	8	8	8
13-ST	15 µg	FR-1A	2	4	4	8	No muestra	32
14-ST	15 µg	FR-2	2	2	2	16	2	16
15-ST	15 µg	FR-2	2	2	4	8	4	2
16-ST	15 µg	FR-2	2	2	8	2	16	32
17-ST	15 µg	FR-2	2	2	16	32	Abandono voluntario	Abandono voluntario
18-ST	15 µg	FR-2	2	2	2	4	4	8
19-ST	15 µg	FR-1A	2	2	2	2	16	16
20-ST	15 µg	FR-2	2	2	2	8	2	2
21-ST	25 µg	FR-1A	2	2	4	8	64	64
22-ST	25 µg	FR-1A	2	2	No muestra	4	64	32
23-ST	25 µg	FR-2	2	2	Abandono voluntario	Abandono voluntario	Abandono voluntario	Abandono voluntario
24-ST	25 µg	FR-2	2	2	2	2	4	8
25-ST	25 µg	FR-2	4	4	8	8	32	16

ID	Grupo	Tipo de dosis de refuerzo	Índice de seroconversión					
			T14	T28	T42	T56	T70	T84
26-ST	25 µg	FR-2	4	2	4	16	64	128
27-ST	25 µg	FR-2	8	112	16	16	16	32
28-ST	25 µg	FR-2	4	4	8	8	32	64
29-ST	25 µg	FR-1A	4	2	64	16	PCR positivo	PCR positivo
30-ST	25 µg	FR-2	8	16	256	256	Embarazo	Embarazo
31-ST	25 µg	FR-2	4	4	4	4	4	4
32-ST	25 µg	FR-1A	2	8	16	4	16	8
33-ST	25 µg	FR-2	2	2	2	2	PCR+	PCR+
34-ST	25 µg	FR-1A	2	2	8	4	4	2
35-ST	25 µg	FR-1A	4	2	16	8	32	64
36-ST	25 µg	FR-1A	32	4	32	64	64	32
37-ST	25 µg	FR-2	2	2	2	2	4	2
38-ST	25 µg	FR-1A	2	2	4	2	8	8
39-ST	25 µg	FR-1A	2	2	16	4	8	8
40-ST	25 µg	FR-1A	2	2	2	8	32	32

FR-1A: (FINLAY-FR-1A); FR-2: (FINLAY-FR-2)

**Seroconversión según título de anticuerpos IgG anti-RBD según tiempos de evaluación**

ID	Grupo	Tipo de dosis de refuerzo	Seroconversión					
			T14	T28	T42	T56	T70	T84
01-ST	15 µg	FR-2	No	No	No	Sí	Sí	No muestra
02-ST	15 µg	FR-1A	No	No	Sí	Sí	Sí	No muestra
03-ST	15 µg	FR-2	No	No	No	Sí	Sí	Sí
04-ST	15 µg	FR-1A	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
05-ST	15 µg	FR-1A	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
06-ST	15 µg	FR-1A	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
07-ST	15 µg	FR-2	No	No	No	Sí	Abandono voluntario	Abandono voluntario
08-ST	15 µg	FR-1A	Sí	Sí	Sí	Sí	Abandono voluntario	Abandono voluntario
09-ST	15 µg	FR-1A	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
10-ST	15 µg	FR-1A	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
11-ST	15 µg	FR-1A	No	No	No	Sí	Abandono voluntario	Abandono voluntario
12-ST	15 µg	FR-2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
13-ST	15 µg	FR-1A	No	Sí	Sí	Sí	No muestra	Sí
14-ST	15 µg	FR-2	No	No	No	Sí	No	Sí
15-ST	15 µg	FR-2	No	No	Sí	Sí	Sí	No
16-ST	15 µg	FR-2	No	No	Sí	No	Sí	Sí
17-ST	15 µg	FR-2	No	No	Sí	Sí	Abandono voluntario	Abandono voluntario
18-ST	15 µg	FR-2	No	No	No	Sí	Sí	Sí
19-ST	15 µg	FR-1A	No	No	No	No	Sí	Sí
20-ST	15 µg	FR-2	No	No	No	Sí	No	No
21-ST	25 µg	FR-1A	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
22-ST	25 µg	FR-1A	No	No	No muestra	Sí	Sí	Sí
23-ST	25 µg	FR-2	No	No	Abandono voluntario	Abandono voluntario	Abandono voluntario	Abandono voluntario
24-ST	25 µg	FR-2	No	No	No	No	Sí	Sí
25-ST	25 µg	FR-2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

ID	Grupo	Tipo de dosis de refuerzo	Seroconversión					
			T14	T28	T42	T56	T70	T84
26-ST	25 µg	FR-2	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
27-ST	25 µg	FR-2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
28-ST	25 µg	FR-2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
29-ST	25 µg	FR-1A	Sí	No	Sí	Sí	PCR positivo	PCR positivo
30-ST	25 µg	FR-2	Sí	Sí	Sí	Sí	Embarazo	Embarazo
31-ST	25 µg	FR-2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
32-ST	25 µg	FR-1A	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
33-ST	25 µg	FR-2	No	No	No	No	PCR positivo	PCR positivo
34-ST	25 µg	FR-1A	No	No	Sí	Sí	Sí	No
35-ST	25 µg	FR-1A	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
36-ST	25 µg	FR-1A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
37-ST	25 µg	FR-2	No	No	No	No	Sí	No
38-ST	25 µg	FR-1A	No	No	Sí	No	Sí	Sí
39-ST	25 µg	FR-1A	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
40-ST	25 µg	FR-1A	No	No	No	Sí	Sí	Sí

FR-1A: (FINLAY-FR-1A); FR-2: (FINLAY-FR-2)

**Concentración de anticuerpos IgG anti-RBD según tiempos de evaluación**

ID	Grupo	Tipo de dosis de refuerzo	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
01-ST	15 µg	FR-2	7.1	11.7	11.3	15.1	19.4	28.7	No muestra
02-ST	15 µg	FR-1A	3.1	13	8.1	41.2	92.3	133.8	No muestra
03-ST	15 µg	FR-2	7.8	11	11.1	25.4	38.8	43.4	74.3
04-ST	15 µg	FR-1A	7	11.9	15.3	45.3	55	251.9	419.2
05-ST	15 µg	FR-1A	3.1	3.1	4.4	9.2	13.8	39.9	31.8
06-ST	15 µg	FR-1A	3.1	3.1	3.7	15.1	24.6	30.3	38.3
07-ST	15 µg	FR-2	3.1	3.1	3.5	7.6	12.7	Abandono voluntario	Abandono voluntario
08-ST	15 µg	FR-1A	3.1	39.2	20.6	44.8	61.6	Abandono voluntario	Abandono voluntario
09-ST	15 µg	FR-1A	3.1	20.2	28.5	23.2	31.1	39	59.9
10-ST	15 µg	FR-1A	3.1	13.3	9.6	11.1	27.1	31.5	40.3
11-ST	15 µg	FR-1A	3.1	3.1	3.1	3.9	7.5	Abandono voluntario	Abandono voluntario
12-ST	15 µg	FR-2	3.1	12.8	9	15.4	18.3	33.4	61.2
13-ST	15 µg	FR-1A	3.1	3.1	5.6	10.8	31.5	No muestra	71.7
14-ST	15 µg	FR-2	3.1	3.1	4.4	5.3	44.8	4.5	14.9
15-ST	15 µg	FR-2	3.1	3.1	3.5	16.7	37.2	11.3	37.4
16-ST	15 µg	FR-2	3.1	6.8	5.9	24.2	3.1	55.6	105.1
17-ST	15 µg	FR-2	3.1	7.4	3.1	33.1	39.7	Abandono voluntario	Abandono voluntario
18-ST	15 µg	FR-2	3.1	7.4	6.4	27.5	7.7	33.3	63.3
19-ST	15 µg	FR-1A	11.4	8.7	3.1	27.8	22	72.5	169.2
20-ST	15 µg	FR-2	3.1	3.1	3.1	3.1	24.8	7.7	7.7
21-ST	25 µg	FR-1A	6.8	28.5	21.1	80.6	83.6	320.1	478.2
22-ST	25 µg	FR-1A	9.5	16.5	24.2	No muestra	56.8	348.7	773.3
23-ST	25 µg	FR-2	3.4	4.1	5.2	Abandono voluntario	Abandono voluntario	Abandono voluntario	Abandono voluntario
24-ST	25 µg	FR-2	11.2	18.4	19.2	34	22.6	29.7	33.8
25-ST	25 µg	FR-2	3.1	21.1	32	70	87.3	84.5	208.2

ID	Grupo	Tipo de dosis de refuerzo	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
26-ST	25 µg	FR-2	3.1	7.3	13.2	28.1	190.6	182.7	407.2
27-ST	25 µg	FR-2	3.2	62	67	112.3	102.9	94.8	291.1
28-ST	25 µg	FR-2	3.1	16.4	15.6	29.3	60.2	134.2	222.4
29-ST	25 µg	FR-1A	3.1	5.7	4.1	204.7	32.7	PCR+	PCR+
30-ST	25 µg	FR-2	3.1	8.3	19.8	577.2	236.8	Embarazo	Embarazo
31-ST	25 µg	FR-2	3.1	11.8	9	17.1	17.2	20.6	37.7
32-ST	25 µg	FR-1A	3.3	6.4	3.4	34.2	22.4	56	165.2
33-ST	25 µg	FR-2	3.3	3.1	3.1	5.2	4.3	PCR positivo	PCR positivo
34-ST	25 µg	FR-1A	3.1	7	8.1	277.6	21.7	24.2	33.3
35-ST	25 µg	FR-1A	3.1	3.1	3.1	27	18.5	71.3	124.3
36-ST	25 µg	FR-1A	3.1	27.9	12	162	169.5	267.8	1240.3
37-ST	25 µg	FR-2	3.2	3.1	3.9	30.3	8.7	15.3	28.5
38-ST	25 µg	FR-1A	3.1	3.1	3.4	29.3	4.3	38.9	50.7
39-ST	25 µg	FR-1A	3.3	4.9	3.1	70	40.3	53.1	67.2
40-ST	25 µg	FR-1A	10	19.2	18.6	112.3	111	577.6	493.3

FR-1A: (FINLAY-FR-1A); FR-2: (FINLAY-FR-2)

**Índice de seroconversión según concentración de anticuerpos IgG anti-RBD por tiempos de evaluación**

ID	Grupo	Tipo de dosis de refuerzo	Índice de seroconversión					
			T14	T28	T42	T56	T70	T84
01-ST	15 µg	FR-2	1.65	1.59	2.13	2.73	4.04	No muestra
02-ST	15 µg	FR-1A	4.19	2.61	13.29	29.77	43.16	No muestra
03-ST	15 µg	FR-2	1.41	1.42	3.26	4.97	5.56	9.53
04-ST	15 µg	FR-1A	1.7	2.19	6.47	7.86	35.99	59.89
05-ST	15 µg	FR-1A	1	1.42	2.97	4.45	12.87	10.26
06-ST	15 µg	FR-1A	1	1.19	4.87	7.94	9.77	12.35
07-ST	15 µg	FR-2	1	1.13	2.45	4.1	Abandono voluntario	Abandono voluntario
08-ST	15 µg	FR-1A	12.65	6.65	14.45	19.87	Abandono voluntario	Abandono voluntario
09-ST	15 µg	FR-1A	6.52	9.19	7.48	10.03	12.58	19.32
10-ST	15 µg	FR-1A	4.29	3.1	3.58	8.74	10.16	13
11-ST	15 µg	FR-1A	1	1	1.26	2.42	Abandono voluntario	Abandono voluntario
12-ST	15 µg	FR-2	4.13	2.9	4.97	5.9	10.77	19.74
13-ST	15 µg	FR-1A	1	1.81	3.48	10.16	No muestra	23.13
14-ST	15 µg	FR-2	1	1.42	1.71	14.45	1.45	4.81
15-ST	15 µg	FR-2	1	1.13	5.39	12	3.65	12.06
16-ST	15 µg	FR-2	2.19	1.9	7.81	1	17.94	33.9
17-ST	15 µg	FR-2	2.39	1	10.68	12.81	Abandono voluntario	Abandono voluntario
18-ST	15 µg	FR-2	2.39	2.06	8.87	2.48	10.74	20.42
19-ST	15 µg	FR-1A	0.76	0.27	2.44	1.93	6.36	14.84
20-ST	15 µg	FR-2	1	1	1	8	2.48	2.48
21-ST	25 µg	FR-1A	4.19	3.1	11.85	12.29	47.07	70.32
22-ST	25 µg	FR-1A	1.74	2.55	No muestra	5.98	36.71	81.4
23-ST	25 µg	FR-2	1.21	1.53	Abandono voluntario	Abandono voluntario	Abandono voluntario	Abandono voluntario
24-ST	25 µg	FR-2	1.64	1.71	3.04	2.02	2.65	3.02

ID	Grupo	Tipo de dosis de refuerzo	Índice de seroconversión					
			T14	T28	T42	T56	T70	T84
25-ST	25 µg	FR-2	6.81	10.32	22.58	28.16	27.26	67.16
26-ST	25 µg	FR-2	2.35	4.26	9.06	61.48	58.94	131.35
27-ST	25 µg	FR-2	19.38	20.94	35.09	32.16	29.62	90.97
28-ST	25 µg	FR-2	5.29	5.03	9.45	19.42	43.29	71.74
29-ST	25 µg	FR-1A	1.84	1.32	66.03	10.55	PCR positivo	PCR positivo
30-ST	25 µg	FR-2	2.68	6.39	186.19	76.39	Embarazo	Embarazo
31-ST	25 µg	FR-2	3.81	2.9	5.52	5.55	6.65	12.16
32-ST	25 µg	FR-1A	1.94	1.03	10.36	6.79	16.97	50.06
33-ST	25 µg	FR-2	0.94	0.94	1.58	1.3	PCR positivo	PCR positivo
34-ST	25 µg	FR-1A	2.26	2.61	89.55	7	7.81	10.74
35-ST	25 µg	FR-1A	1	1	8.71	5.97	23	40.1
36-ST	25 µg	FR-1A	9	3.87	52.26	54.68	86.39	400.1
37-ST	25 µg	FR-2	0.97	1.22	9.47	2.72	4.78	8.91
38-ST	25 µg	FR-1A	1	1.1	9.45	1.39	12.55	16.35
39-ST	25 µg	FR-1A	1.48	0.94	21.21	12.21	16.09	20.36
40-ST	25 µg	FR-1A	1.92	1.86	11.23	11.1	57.76	49.33

FR-1A: (FINLAY-FR-1A); FR-2: (FINLAY-FR-2)

**Seroconversión según concentración de anticuerpos IgG anti-RBD**

ID	Grupo	Tipo de dosis de refuerzo	Seroconversión					
			T14	T28	T42	T56	T70	T84
01-ST	15 µg	FR-2	No	No	No	No	Sí	No muestra
02-ST	15 µg	FR-1A	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No muestra
03-ST	15 µg	FR-2	No	No	No	Sí	Sí	Sí
04-ST	15 µg	FR-1A	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
05-ST	15 µg	FR-1A	No	No	No	Sí	Sí	Sí
06-ST	15 µg	FR-1A	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
07-ST	15 µg	FR-2	No	No	No	Sí	Abandono voluntario	Abandono voluntario
08-ST	15 µg	FR-1A	Sí	Sí	Sí	Sí	Abandono voluntario	Abandono voluntario
09-ST	15 µg	FR-1A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
10-ST	15 µg	FR-1A	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
11-ST	15 µg	FR-1A	No	No	No	No	Abandono voluntario	Abandono voluntario
12-ST	15 µg	FR-2	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
13-ST	15 µg	FR-1A	No	No	No	Sí	No muestra	Sí
14-ST	15 µg	FR-2	No	No	No	Sí	No	Sí
15-ST	15 µg	FR-2	No	No	Sí	Sí	No	Sí
16-ST	15 µg	FR-2	No	No	Sí	No	Sí	Sí
17-ST	15 µg	FR-2	No	No	Sí	Sí	Abandono voluntario	Abandono voluntario
18-ST	15 µg	FR-2	No	No	Sí	No	Sí	Sí
19-ST	15 µg	FR-1A	No	No	No	No	Sí	Sí
20-ST	15 µg	FR-2	No	No	No	Sí	No	No
21-ST	25 µg	FR-1A	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
22-ST	25 µg	FR-1A	No	No		Sí	Sí	Sí
23-ST	25 µg	FR-2	No	No	Abandono voluntario	Abandono voluntario	Abandono voluntario	Abandono voluntario
24-ST	25 µg	FR-2	No	No	No	No	No	No

ID	Grupo	Tipo de dosis de refuerzo	Seroconversión					
			T14	T28	T42	T56	T70	T84
25-ST	25 µg	FR-2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
26-ST	25 µg	FR-2	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
27-ST	25 µg	FR-2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
28-ST	25 µg	FR-2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
29-ST	25 µg	FR-1A	No	No	Sí	Sí	PCR positivo	PCR positivo
30-ST	25 µg	FR-2	No	Sí	Sí	Sí	Embarazo	Embarazo
31-ST	25 µg	FR-2	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
32-ST	25 µg	FR-1A	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
33-ST	25 µg	FR-2	No	No	No	No	PCR positivo	PCR positivo
34-ST	25 µg	FR-1A	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
35-ST	25 µg	FR-1A	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
36-ST	25 µg	FR-1A	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
37-ST	25 µg	FR-2	No	No	Sí	No	Sí	Sí
38-ST	25 µg	FR-1A	No	No	Sí	No	Sí	Sí
39-ST	25 µg	FR-1A	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
40-ST	25 µg	FR-1A	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí

**Anticuerpos neutralizantes**

ID	Grupo	Tipo de dosis de refuerzo	T56	T70	T84
01-ST	15 µg	FR-2	0	7	No muestra
02-ST	15 µg	FR-1A	5	20	No muestra
03-ST	15 µg	FR-2	5	14	20
04-ST	15 µg	FR-1A	7	40	80
05-ST	15 µg	FR-1A	0	5	Pendiente
06-ST	15 µg	FR-1A	0	5	10
07-ST	15 µg	FR-2	0	Abandono voluntario	Abandono voluntario
08-ST	15 µg	FR-1A	10	Abandono voluntario	Abandono voluntario
09-ST	15 µg	FR-1A	0	5	Pendiente
10-ST	15 µg	FR-1A	0	5	Pendiente
11-ST	15 µg	FR-1A	0	Abandono voluntario	Abandono voluntario
12-ST	15 µg	FR-2	5	14	Pendiente
13-ST	15 µg	FR-1A	0	No muestra	20
14-ST	15 µg	FR-2	0	Pendiente	0
15-ST	15 µg	FR-2	0	5	10
16-ST	15 µg	FR-2	0	14	20
17-ST	15 µg	FR-2	5	Abandono voluntario	Abandono voluntario
18-ST	15 µg	FR-2	0	10	14
19-ST	15 µg	FR-1A	5	20	40
20-ST	15 µg	FR-2	0	Pendiente	0
21-ST	25 µg	FR-1A	10	112	160
22-ST	25 µg	FR-1A	0	40	40
23-ST	25 µg	FR-2	Abandono voluntario	Abandono voluntario	Abandono voluntario
24-ST	25 µg	FR-2	0	5	5
25-ST	25 µg	FR-2	10	7	28
26-ST	25 µg	FR-2	40	40	112
27-ST	25 µg	FR-2	14	28	56

ID	Grupo	Tipo de dosis de refuerzo	T56	T70	T84
28-ST	25 µg	FR-2	5	40	40
29-ST	25 µg	FR-1A	0	PCR positivo	PCR positivo
30-ST	25 µg	FR-2	56	Embarazo	Embarazo
31-ST	25 µg	FR-2	0	0	14
32-ST	25 µg	FR-1A	0	20	40
33-ST	25 µg	FR-2	0	PCR positivo	PCR positivo
34-ST	25 µg	FR-1A	0	0	7
35-ST	25 µg	FR-1A	0	56	56
36-ST	25 µg	FR-1A	224	640	1280
37-ST	25 µg	FR-2	0	0	10
38-ST	25 µg	FR-1A	0	5	28
39-ST	25 µg	FR-1A	0	20	56
40-ST	25 µg	FR-1A	14	80	112

### Porcentaje de inhibición RBD:ACE2

ID	Gpo	Tipo de dosis de refuerzo	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
01-ST	15 µg	FR-2	0	-9.75	5	1.5	9.8	33.8	No muestra
02-ST	15 µg	FR-1A	0	-3.2	8.4	17.5	14.8	70.6	No muestra
03-ST	15 µg	FR-2	0	0.5	5.6	28	33.3	76	67.6
04-ST	15 µg	FR-1A	1.7	-3.5	6.3	50.6	52.5	93.5	92.1
05-ST	15 µg	FR-1A	6.9	4.1	5.6	5.3	10.7	28.1	31.4
06-ST	15 µg	FR-1A	8.1	6.6	3.1	4.7	9.7	20.6	22.1
07-ST	15 µg	FR-2	7.2	4.8	7	11.8	6.9	Abandono voluntario	Abandono voluntario
08-ST	15 µg	FR-1A	9.5	7	8	49	44.8	Abandono voluntario	Abandono voluntario
09-ST	15 µg	FR-1A	0	3.3	5	5.5	-0.2	21	14.9
10-ST	15 µg	FR-1A	2.5	10.9	7	9.7	17.2	46.7	43.2

ID	Gpo	Tipo de dosis de refuerzo	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
11-ST	15 µg	FR-1A	1.8	3	8.3	0.7	-7	Abandono voluntario	Abandono voluntario
12-ST	15 µg	FR-2	2.2	4.8	7.1	3.7	0.1	54.2	-3.4
13-ST	15 µg	FR-1A	3	1	14.3	5.5	6.3	No muestra	37.7
14-ST	15 µg	FR-2	4.5	2	11.9	3.4	4.5	7.4	-6
15-ST	15 µg	FR-2	4.6	-4.8	7.7	12.7	11.6	33.3	18.9
16-ST	15 µg	FR-2	7.1	1.3	6.1	16.8	16.1	68.2	51.3
17-ST	15 µg	FR-2	5.6	2.6	5	25.4	25	Abandono voluntario	Abandono voluntario
18-ST	15 µg	FR-2	2.8	5.6	4	19.6	24	33.7	40.4
19-ST	15 µg	FR-1A	3.5	10.2	7.1	36.4	30.3	86.8	86.3
20-ST	15 µg	FR-2	2.7	3.7	1.8	3.6	10.1	6.6	7.2
21-ST	25 µg	FR-1A	9	10.2	-5.4	61.7	54.9	94.8	94.4
22-ST	25 µg	FR-1A	8.7	11	-7.7	No muestra	32.4	89.7	91.4
23-ST	25 µg	FR-2	12.9	5.6	-5.65	Abandono voluntario	Abandono voluntario	Abandono voluntario	Abandono voluntario
24-ST	25 µg	FR-2	9.5	9.9	14.7	4.2	5.1	17.4	15.4
25-ST	25 µg	FR-2	6.6	10.2	-7.4	33.2	31.4	56.9	60.9
26-ST	25 µg	FR-2	13.1	8.3	3.8	7.3	84.3	94.3	93.6
27-ST	25 µg	FR-2	9.9	18.8	-9	65.2	58	85	87.6
28-ST	25 µg	FR-2	7.2	5.8	-13.5	60.6	45	79.7	74
29-ST	25 µg	FR-1A	3.4	7.2	0.4	87	10.4	PCR+ positivo	PCR+ positivo
30-ST	25 µg	FR-2	15.1	12	17.7	94.2	92.7	Embarazo	Embarazo
31-ST	25 µg	FR-2	8.1	16.6	7.2	-1.1	5.4	14	9
32-ST	25 µg	FR-1A	7.6	0	-6.3	17.5	21.3	65.6	69.7
33-ST	25 µg	FR-2	3.7	0	-2.2	11.3	5.1	PCR positivo	PCR+ positivo
34-ST	25 µg	FR-1A	5.8	6.3	3.7	11.9	10.2	19.3	19.5
35-ST	25 µg	FR-1A	7.9	6.5	-3.4	34	27.4	90.1	89.2
36-ST	25 µg	FR-1A	6.9	8.3	2.8	88.5	82.2	94	95
37-ST	25 µg	FR-2	0	9.5	-7.1	-6	6.8	9.3	11.9

ID	Gpo	Tipo de dosis de refuerzo	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
38-ST	25 µg	FR-1A	8.2	2.4	-10.5	15.8	15.2	30.4	44.7
39-ST	25 µg	FR-1A	2.7	7.8	8.7	18.4	18.3	64.4	73.8
40-ST	25 µg	FR-1A	0.1	9.3	8.3	75.8	69.1	94.5	94

### Neutralización molecular ID50

ID	Grupo	Tipo de dosis de refuerzo	T14	T28	T42	T56	T70	T84
01-ST	15 µg	FR-2	0	12.5	12.5	12.5	66.7	No muestra
02-ST	15 µg	FR-1A	0	0	26	25.6	202.3	No muestra
03-ST	15 µg	FR-2	0	12.5	49.9	58.7	217.8	172
04-ST	15 µg	FR-1A	0	12.5	106.6	127.6	618.6	539
05-ST	15 µg	FR-1A	0	0	12.5	12.5	57.1	66.7
06-ST	15 µg	FR-1A	0	0	12.5	12.5	39.8	42
07-ST	15 µg	FR-2	0	12.5	12.5	12.5	Abandono voluntario	Abandono voluntario
08-ST	15 µg	FR-1A	12.5	12.5	105	89.8	Abandono voluntario	Abandono voluntario
09-ST	15 µg	FR-1A	0	12.5	12.5	0	34.5	32
10-ST	15 µg	FR-1A	12.5	12.5	12.5	12.5	98.2	81.4
11-ST	15 µg	FR-1A	12.5	0	12.5	0	Abandono voluntario	Abandono voluntario
12-ST	15 µg	FR-2	12.5	0	12.5	0	120	0
13-ST	15 µg	FR-1A	0	12.5	12.5	12.5	No muestra	Pendiente
14-ST	15 µg	FR-2	0	0	12.5	12.5	12.5	0
15-ST	15 µg	FR-2	0	0	12.5	12.5	62.6	43
16-ST	15 µg	FR-2	0	12.5	25	12.5	189.7	100
17-ST	15 µg	FR-2	12.5	12.5	37.4	36.8	Abandono voluntario	Abandono voluntario
18-ST	15 µg	FR-2	12.5	0	28.1	33.5	65	81
19-ST	15 µg	FR-1A	0	12.5	63.4	52	349.9	322

ID	Grupo	Tipo de dosis de refuerzo	T14	T28	T42	T56	T70	T84
20-ST	15 µg	FR-2	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
21-ST	25 µg	FR-1A	12.5	0	161.9	123.3	1444	1072
22-ST	25 µg	FR-1A	12.5	0	No muestra	58.2	674	642
23-ST	25 µg	FR-2	12.5	0	Abandono voluntario	Abandono voluntario	Abandono voluntario	Abandono voluntario
24-ST	25 µg	FR-2	12.5	0	12	12	37	25.5
25-ST	25 µg	FR-2	12.5	0	55.9	48.4	137	161
26-ST	25 µg	FR-2	12.5	0	12	498	957	1210
27-ST	25 µg	FR-2	12.5	0	162	140.2	362	367
28-ST	25 µg	FR-2	12.5	0	145.7	92.6	273	205
29-ST	25 µg	FR-1A	0	0	435.8	12	PCR positivo	PCR positivo
30-ST	25 µg	FR-2	12.5	12.5	1283	970.3	Embarazo	Embarazo
31-ST	25 µg	FR-2	12.5	0	0	12.5	12.5	12
32-ST	25 µg	FR-1A	12.5	0	27.2	26.4	178	202
33-ST	25 µg	FR-2	0	0	12	0	PCR positivo	PCR positivo
34-ST	25 µg	FR-1A	0	0	12	12	27	33
35-ST	25 µg	FR-1A	0	0	62.3	46	379	367
36-ST	25 µg	FR-1A	12.5	12.5	517.2	335	1680	1733
37-ST	25 µg	FR-2	0	0	12	12	12.5	15
38-ST	25 µg	FR-1A	12.5	0	12	12	62	89
39-ST	25 µg	FR-1A	0	0	12	25.8	155	220
40-ST	25 µg	FR-1A	12.5	0	246.3	197.8	1226	1062

**Respuesta celular**

ID	Grupo	Tipo de dosis de refuerzo	CD8+ TNF- $\alpha$	CD8+ IFN- $\gamma$	CD4+ TNF- $\alpha$	CD4+ IFN- $\gamma$	CD3+ TNF- $\alpha$	CD3+ IFN- $\gamma$	
21-ST	25 $\mu$ g	FR-1A	3.42	9.72	2.85	11.39	2.33	11.03	
22-ST	25 $\mu$ g	FR-1A	5.76	7.13	3.09	8.55	2.98	8.86	
23-ST	25 $\mu$ g	FR-2	Abandono Voluntario						
24-ST	25 $\mu$ g	FR-2	1.71	1.07	1.22	3.44	0.66	2.39	
25-ST	25 $\mu$ g	FR-2	4.34	10.76	2.15	3.91	2.68	9.25	
26-ST	25 $\mu$ g	FR-2	4.73	6.23	3.56	10.64	1.69	8.75	
27-ST	25 $\mu$ g	FR-2	2.76	2.57	1.81	3.85	1.11	3.19	
28-ST	25 $\mu$ g	FR-2	3.78	0.94	0.1	0	0.75	0.02	
29-ST	25 $\mu$ g	FR-1A	0.18	0	0	0	0.24	0	
30-ST	25 $\mu$ g	FR-2	0.26	0.75	0.01	0.14	0	0.56	
31-ST	25 $\mu$ g	FR-2	1.22	3.63	0.19	1.91	0.32	0	
32-ST	25 $\mu$ g	FR-1A	0	0	0	0	0	0	
33-ST	25 $\mu$ g	FR-2	0.61	0	0.19	0	0.15	0	
34-ST	25 $\mu$ g	FR-1A	1.09	0.17	0.14	0.27	0.33	0.07	
35-ST	25 $\mu$ g	FR-1A	1.52	0.74	0.87	0.37	0.56	0.01	
36-ST	25 $\mu$ g	FR-1A	0.01	0	0	0	0	0	
37-ST	25 $\mu$ g	FR-2	0.2	0.69	0	0.13	0	0.01	
38-ST	25 $\mu$ g	FR-1A	0.84	0	0.78	0	0.33	0	
39-ST	25 $\mu$ g	FR-1A	2.7	0.91	0.93	1.29	1.81	0.56	
40-ST	25 $\mu$ g	FR-1A	2.15	0.45	0.55	0.32	0.64	0.46	

**16.2.7. Listados de eventos adversos**

ID	Grupo	EA	Fecha inicio EA (mm/dd/aa)	Hora inicio EA	Fecha fin EA (mm/dd/aa)	Hora fin EA	Duración (horas)	Esperado (E)/No esperado (NE)	No. de dosis
06-ST	15 µg	Intoxicación alimentaria	11/3/2020	16:30	11/4/2020	9:00	< 24	NE	1era
07-ST	15 µg	Celulitis	11/6/2020	18:00	11/17/2020	9:30	72	NE	1era
09-ST	15 µg	Hipertensión arterial	11/4/2020	8:44	11/5/2020	21:30	24-48	NE	1era
09-ST	15 µg	Secreción nasal	11/22/2020	11:32	11/23/2020	0:00	24-48	NE	1era
09-ST	15 µg	Tos seca	11/22/2020	11:32	11/23/2020	0:00	24-48	NE	1era
13-ST	15 µg	Hipertensión arterial	11/2/2020	14:52	11/2/2020	0:00	< 24	NE	1era
14-ST	15 µg	Bronquitis aguda	12/17/2020	17:00	12/23/2020	23:00	72	NE	2da
14-ST	15 µg	Sinusitis aguda	11/10/2020	15:10	11/19/2020	11:30	72	NE	1era
18-ST	15 µg	Hipertensión arterial	11/2/2020	12:15	11/2/2020	0:00	-24	NE	1era
18-ST	15 µg	Rinitis	12/20/2020	11:30	12/23/2020	7:05	48-72	NE	2da
21-ST	25 µg	Dolor	12/10/2020	19:50	12/11/2020	9:00	< 24	E	2da
21-ST	25 µg	Dolor en el sitio de vacunación	12/10/2020	19:00	12/11/2020	9:00	< 24	E	2da
23-ST	25 µg	Dengue	11/19/2020	--	11/26/2020	--	--	NE	1era
26-ST	25 µg	Rinitis alérgica	--	14:00	1/7/2021	8:30	--	NE	2da
28-ST	25 µg	Dolor	12/10/2020	21:00	12/11/2020	9:00	< 24	E	2da
31-ST	25 µg	Hipertensión arterial	11/12/2020	12:18	11/15/2020	8:30	48-72	NE	1era
32-ST	25 µg	Hipertensión arterial	11/12/2020	10:25	11/12/2020	10:55	< 24	NE	1era
33-ST	25 µg	Hipertensión arterial	11/12/2020	10:41	11/12/2020	11:11	< 24	NE	1era
34-ST	25 µg	Dolor	11/12/2020	23:05	11/13/2020	0:05	24-48	E	1era
36-ST	25 µg	Hipertensión arterial	11/12/2020	14:04	11/12/2020	16:04	< 24	NE	1era
37-ST	25 µg	Cefalea	11/12/2020	18:00	11/12/2020	18:20	< 24	NE	1era
37-ST	25 µg	Hipertensión arterial	11/12/2020	10:14	11/12/2020	10:44	< 24	NE	1era
37-ST	25 µg	Taquicardia	11/12/2020	10:14	11/12/2020	10:44	< 24	NE	1era

**Listados de eventos adversos (continuación)**

ID	Grupo	EA	Intensidad	Gravedad	Resultado	Causalidad	No. de dosis
06-ST	15 µg	Intoxicación alimentaria	Severo	No grave	Recuperado	Inconsistente	1era
07-ST	15 µg	Celulitis	Moderado	No grave	Recuperado	Inconsistente	1era
09-ST	15 µg	Hipertensión arterial	Leve	No grave	Recuperado	Inconsistente	1era
09-ST	15 µg	Secreción nasal	Leve	No grave	Recuperado	Inconsistente	1era
09-ST	15 µg	Tos seca	Leve	No grave	Recuperado	Inconsistente	1era
13-ST	15 µg	Hipertensión arterial	Leve	No grave	Recuperado	A4-Evento relacionado con las condiciones inherentes al vacunado	1era
14-ST	15 µg	Bronquitis aguda	Moderado	No grave	Recuperado	Inconsistente	2da
14-ST	15 µg	Sinusitis aguda	Leve	No grave	Recuperado	Inconsistente	1era
18-ST	15 µg	Hipertensión arterial	Leve	No grave	Recuperado	A4-Evento relacionado con las condiciones inherentes al vacunado	1era
18-ST	15 µg	Rinitis	Leve	No grave	Recuperado	Inconsistente	2da
21-ST	25 µg	Dolor	Leve	No grave	Recuperado	A1-Evento Relacionado con la vacuna (de acuerdo a la literatura publicada)	2da
21-ST	25 µg	Dolor en el sitio de vacunación	Leve	No grave	Recuperado	A4-Evento relacionado con las condiciones inherentes al vacunado	2da
23-ST	25 µg	Dengue	Severo	Grave/requiere hospitalización	Recuperado con secuelas	Inconsistente	1era
26-ST	25 µg	Rinitis alérgica	Leve	No grave	Recuperado	Inconsistente	2da
28-ST	25 µg	Dolor	Leve	No grave	Recuperado	A1-Evento Relacionado con la vacuna (de acuerdo a la literatura publicada)	2da
31-ST	25 µg	Hipertensión arterial	Leve	No grave	Recuperado	Inconsistente	1era

ID	Grupo	EA	Intensidad	Gravedad	Resultado	Causalidad	No. de dosis
32-ST	25 µg	Hipertensión arterial	Leve	No grave	Recuperado	A4-Evento relacionado con las condiciones inherentes al vacunado	1era
33-ST	25 µg	Hipertensión arterial	Leve	No grave	Recuperado	A4-Evento relacionado con las condiciones inherentes al vacunado	1era
34-ST	25 µg	Dolor	Leve	No grave	Recuperado	A1-Evento Relacionado con la vacuna (de acuerdo a la literatura publicada)	1era
36-ST	25 µg	Hipertensión arterial	Moderado	No grave	Recuperado	A4-Evento relacionado con las condiciones inherentes al vacunado	1era
37-ST	25 µg	Cefalea	Leve	No grave	Recuperado	A4-Evento relacionado con las condiciones inherentes al vacunado	1era
37-ST	25 µg	Hipertensión arterial	Leve	No grave	Recuperado	A4-Evento relacionado con las condiciones inherentes al vacunado	1era
37-ST	25 µg	Taquicardia	Leve	No grave	Recuperado	A4-Evento relacionado con las condiciones inherentes al vacunado	1era

**Datos de terapia concomitante**

ID	Grupo	Farmaco	Tto_EA	Frecuencia	Unidad	Fecha inicio (mm/dd/aa)	Fecha fin (mm/dd/aa)	Dosis
06-ST	15 µg	Benadrilina	Intoxicación alimentaria	c/8 horas	mg	11/3/2020	11/4/2020	Primera
06-ST	15 µg	Benadrilina	Intoxicación alimentaria	Dos veces x semana	mg	11/4/2020	11/6/2020	Primera
06-ST	15 µg	Hidrocortizona	Intoxicación alimentaria	c/8 horas	mg	11/3/2020	11/4/2020	Primera
06-ST	15 µg	S.F 0.9%	Intoxicación alimentaria	c/6 horas	mL	11/3/2020	11/4/2020	Primera
06-ST	15 µg	S.F 0.9%	Intoxicación alimentaria	1 hora	mL	11/3/2020	11/3/2020	Primera
07-ST	15 µg	Cefalexina	Celulitis	c/8 horas	mg	11/9/2020	11/15/2020	Primera
14-ST	15 µg	Cefalexina	Sinusitis aguda	c/6 horas	mg	11/10/2020	11/19/2020	Primera
14-ST	15 µg	Cefalexina	Bronquitis aguda	c/8 horas	mg	12/17/2020	12/23/2020	Segunda
23-ST	25 µg	Aspirina	Dengue	dosis única	mg	11/20/2020	11/20/2020	Primera
23-ST	25 µg	Captopril	Dengue	dosis única	mg	11/20/2020	11/20/2020	Primera
23-ST	25 µg	Dipirona	Dengue	dosis única	mg	11/20/2020	11/20/2020	Primera
23-ST	25 µg	Dipirona	Dengue	dosis única	mg	11/19/2020	11/19/2020	Primera
31-ST	25 µg	Captopril	Hipertensión arterial	1 vez	mg	11/13/2020	11/13/2020	Primera

### 16.2.8 Listado de las mediciones de laboratorio individuales por sujetos

ID	Gpo	Hemoglobina		Hematocrito		Plaquetas	
		T0	T56	T0	T56	T0	T56
01-ST	15 µg	160	154	44.9	41.4	232	231
02-ST	15 µg	139	136	39.3	37.6	257	238
03-ST	15 µg	133	129	37.8	36.0	206	197
04-ST	15 µg	140	138	37.6	37.2	247	261
05-ST	15 µg	155	159	42.2	41.8	183	197
06-ST	15 µg	159	161	43.1	43.7	226	223
07-ST	15 µg	136	132	40.0	38.1	199	194
08-ST	15 µg	158	157	42.7	43.1	339	320
09-ST	15 µg	151	151	40.9	40.9	224	215
10-ST	15 µg	147	--	43.3	--	195	--
11-ST	15 µg	161	163	43.4	43.2	137	156
12-ST	15 µg	148	159	41.2	43.8	185	189
13-ST	15 µg	159	152	43.5	41.8	283	291
14-ST	15 µg	150	143	40.8	38.2	321	274
15-ST	15 µg	131	133	37.5	37.0	294	264
16-ST	15 µg	164	157	43.1	41.3	176	171
17-ST	15 µg	160	164	44.4	44.3	239	234
18-ST	15 µg	165	167	45.7	46.2	174	167
19-ST	15 µg	169	157	46.8	42.9	229	201
20-ST	15 µg	138	138	38.2	37.7	218	181
21-ST	25 µg	120	132	33.7	36.6	196	224
22-ST	25 µg	149	153	40.0	40.2	186	199
23-ST	25 µg	157	--	43.5	--	250	--
24-ST	25 µg	156	158	43.0	42.2	194	214
25-ST	25 µg	127	131	34.6	35.0	276	276
26-ST	25 µg	153	158	42.4	43.4	236	241
27-ST	25 µg	164	169	44.8	44.9	260	245

ID	Gpo	Hemoglobina		Hematocrito		Plaquetas	
		T0	T56	T0	T56	T0	T56
28-ST	25 µg	128	119	36.9	32.8	382	360
29-ST	25 µg	156	165	41.2	43.8	283	305
30-ST	25 µg	135	134	36.8	34.7	154	132
31-ST	25 µg	137	139	39.3	39.2	270	297
32-ST	25 µg	148	152	42.7	41.1	262	245
33-ST	25 µg	156	154	42.7	40.9	233	265
34-ST	25 µg	140	144	41.0	39.7	203	198
35-ST	25 µg	139	138	37.6	36.2	166	170
36-ST	25 µg	156	148	43.8	39.9	315	288
37-ST	25 µg	132	135	37.4	37.2	352	363
38-ST	25 µg	130	124	37.1	33.4	320	261
39-ST	25 µg	144	144	40.4	39.5	305	302
40-ST	25 µg	157	166	45.4	44.8	251	232

Los valores sombreados se encuentran fuera de los rangos de referencia

### Exámenes complementarios (Continuación)

ID	Gpo	Leucocitos totales		Linfo %		Linfo CA		Mono %		Mono CA		Neut %		Neut CA	
		T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56
01-ST	15 µg	7.4	8.50	30.2	35.7	2.23	3.03	5.80	5.80	0.43	0.49	62.8	57.2	4.65	4.86
02-ST	15 µg	7.0	11.10	47.8	22.0	3.35	2.44	6.60	6.90	0.46	0.77	42.9	69.6	3.00	7.73
03-ST	15 µg	8.0	6.90	39.6	30.7	3.17	2.12	6.00	5.70	0.48	0.39	52.7	60.5	4.22	4.17
04-ST	15 µg	6.6	6.50	39.2	42.9	2.59	2.79	5.60	8.20	0.37	0.53	53.1	47.5	3.50	3.09
05-ST	15 µg	5.7	6.70	35.6	27.5	2.03	1.84	4.70	5.40	0.27	0.36	57.0	63.4	3.25	4.25
06-ST	15 µg	5.8	5.50	28.2	32.3	1.64	1.78	10.00	9.50	0.58	0.52	59.2	55.1	3.43	3.03
07-ST	15 µg	5.7	5.30	24.8	28.8	1.41	1.53	8.20	5.70	0.47	0.30	63.7	60.2	3.63	3.19
08-ST	15 µg	7.1	6.90	38.7	32.1	2.75	2.21	8.70	8.50	0.62	0.59	49.5	56.0	3.51	3.86
09-ST	15 µg	6.9	5.80	37.9	31.7	2.62	1.84	7.60	7.70	0.52	0.45	45.7	49.5	3.15	2.87

ID	Gpo	Leucocitos totales		Linfo %		Linfo CA		Mono %		Mono CA		Neut %		Neut CA	
		T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56
10-ST	15 µg	8.1	--	41.8	--	3.39	--	7.90	--	0.64	--	48.9		3.96	
11-ST	15 µg	6.6	7.80	37.4	39.0	2.47	3.04	6.00	6.00	0.40	0.47	55.8	53.4	3.68	4.17
12-ST	15 µg	13.5	11.80	29.2	26.7	3.94	3.15	5.50	5.40	0.74	0.64	60.5	63.0	8.17	7.43
13-ST	15 µg	7.9	8.20	32.1	33.0	2.54	2.71	8.60	7.20	0.68	0.59	57.8	58.7	4.57	4.81
14-ST	15 µg	8.7	8.40	34.7	30.8	3.02	2.59	7.20	6.60	0.63	0.55	55.3	58.2	4.81	4.89
15-ST	15 µg	7.9	7.20	25.3	24.1	2.00	1.74	5.70	7.40	0.45	0.53	67.5	65.4	5.33	4.71
16-ST	15 µg	6.4	5.90	36.5	53.0	2.34	3.13	7.00	8.20	0.45	0.48	54.1	36.5	3.46	2.15
17-ST	15 µg	7.5	10.50	32.6	17.8	2.45	1.87	6.80	9.90	0.51	1.04	57.5	66.8	4.31	7.01
18-ST	15 µg	7.2	7.90	32.2	27.9	2.32	2.20	6.80	6.00	0.49	0.47	50.3	53.5	3.62	4.23
19-ST	15 µg	6.4	6.30	37.3	40.4	2.39	2.55	9.20	10.60	0.59	0.67	49.1	45.3	3.14	2.85
20-ST	15 µg	9.8	9.50	39.0	40.5	3.82	3.85	7.50	7.20	0.74	0.68	50.6	48.7	4.96	4.63
21-ST	25 µg	6.6	7.40	37.1	26.8	2.45	1.98	5.60	5.20	0.37	0.38	56.7	67.4	3.74	4.99
22-ST	25 µg	7.4	6.80	27.2	25.8	2.01	1.75	9.80	9.90	0.73	0.67	61.1	62.3	4.52	4.24
23-ST	25 µg	4.3	--	31.0	--	1.33	--	9.70	--	0.42	--	57.1		2.46	
24-ST	25 µg	7.5	6.20	33.9	41.3	2.54	2.56	6.20	6.30	0.47	0.39	57.6	50.8	4.32	3.15
25-ST	25 µg	6.2	5.40	30.1	36.5	1.87	1.97	10.30	10.90	0.64	0.59	56.3	43.0	3.49	2.32
26-ST	25 µg	9.4	8.70	37.7	33.4	3.54	2.91	7.10	7.40	0.67	0.64	53.6	57.4	5.04	4.99
27-ST	25 µg	5.3	5.50	28.8	31.9	1.53	1.75	6.40	6.10	0.34	0.34	63.4	58.1	3.36	3.20
28-ST	25 µg	9.2	7.80	23.3	22.4	2.14	1.75	4.30	4.40	0.40	0.34	71.0	72.1	6.53	5.62
29-ST	25 µg	8.1	10.80	26.7	17.4	2.16	1.88	8.60	9.00	0.70	0.97	60.8	69.7	4.92	7.53
30-ST	25 µg	7.7	8.00	43.3	32.3	3.33	2.58	7.80	8.10	0.60	0.65	46.0	56.4	3.54	4.51
31-ST	25 µg	6.1	5.60	31.9	33.6	1.95	1.88	6.50	7.20	0.40	0.40	58.7	56.0	3.58	3.14
32-ST	25 µg	7.1	5.60	37.7	40.5	2.68	2.27	7.20	8.90	0.51	0.50	52.8	46.3	3.75	2.59
33-ST	25 µg	6.7	5.90	34.3	30.5	2.30	1.80	8.20	7.80	0.55	0.46	54.0	59.2	3.62	3.49
34-ST	25 µg	7.6	8.00	35.5	33.2	2.70	2.66	7.50	7.70	0.57	0.62	55.0	57.8	4.18	4.62

ID	Gpo	Leucocitos totales		Linfo %		Linfo CA		Mono %		Mono CA		Neut %		Neut CA	
		T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56
35-ST	25 µg	5.4	5.10	37.2	32.1	2.01	1.64	7.40	6.90	0.40	0.35	52.4	58.3	2.83	2.97
36-ST	25 µg	7.4	7.40	32.0	27.0	2.37	2.00	4.50	4.40	0.33	0.33	57.7	65.3	4.27	4.83
37-ST	25 µg	9.3	8.20	23.8	21.2	2.21	1.74	6.30	6.40	0.59	0.52	69.0	71.8	6.42	5.89
38-ST	25 µg	4.6	4.20	34.5	33.7	1.59	1.42	5.70	5.80	0.26	0.24	56.0	54.2	2.58	2.28
39-ST	25 µg	8.5	7.00	32.9	33.5	2.80	2.35	4.90	6.30	0.42	0.44	59.4	57.1	5.05	4.00
40-ST	25 µg	8.3	7.90	23.7	19.6	1.97	1.55	7.40	7.00	0.61	0.55	67.5	69.5	5.60	5.49

Los valores sombreados se encuentran fuera de los rangos de referencia

### Exámenes Complementarios (Continuación)

ID	Gpo	Creatinina		Ácido úrico		ASAT		ALAT		Glicemia	
		T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56
01-ST	15 µg	90	86	381	354	18	20	31	27	4.7	4.2
02-ST	15 µg	64	62	261	251	19	17	23	15	4.4	3.7
03-ST	15 µg	58	59	220	243	16	12	23	13	4.7	3.1
04-ST	15 µg	74	65	285	217	19	18	20	19	4.6	4.9
05-ST	15 µg	102	95	362	326	17	18	24	18	4.4	3.4
06-ST	15 µg	113	110	351	316	36	34	91	82	4.6	3.8
07-ST	15 µg	74	69	223	175	14	9	15	6	4.2	2.3
08-ST	15 µg	77	79	307	270	24	22	31	26	4.6	2.9
09-ST	15 µg	90	114	356	424	24	29	56	29	3.9	2.9
10-ST	15 µg	96	--	466	--	29	--	47	--	5.0	--
11-ST	15 µg	72	72	295	265	23	22	26	18	5.1	4.0
12-ST	15 µg	90	86	345	313	16	11	23	15	4.5	3.7
13-ST	15 µg	101	90	429	370	27	32	47	53	5.0	4.7
14-ST	15 µg	89	107	361	300	13	11	18	23	5.4	4.9

ID	Gpo	Creatinina		Ácido úrico		ASAT		ALAT		Glicemia	
		T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56
15-ST	15 µg	69	74	373	339	21	27	28	22	4.9	3.4
16-ST	15 µg	89	100	387	397	33	27	77	51	5.4	4.2
17-ST	15 µg	99	91	317	269	26	22	50	28	4.5	--
18-ST	15 µg	86	79	398	384	21	19	46	34	4.1	4.1
19-ST	15 µg	87	89	412	480	25	19	35	19	5.3	3.7
20-ST	15 µg	65	69	350	335	18	17	19	7	4.7	--
21-ST	25 µg	50	56	210	171	17	14	18	11	4.9	4.0
22-ST	25 µg	87	81	314	256	12	15	14	12	4.5	4.7
23-ST	25 µg	93	--	271	--	44	--	26	--	4.9	--
24-ST	25 µg	97	103	423	388	20	11	38	22	4.1	4.0
25-ST	25 µg	54	63	177	194	8	19	17	11	4.3	4.4
26-ST	25 µg	77	95	326	381	21	26	29	25	5.0	4.6
27-ST	25 µg	82	94	363	373	19	21	15	29	4.5	3.8
28-ST	25 µg	68	63	187	166	18	17	19	12	4.9	3.6
29-ST	25 µg	77	78	240	272	19	18	15	26	3.8	3.0
30-ST	25 µg	74	76	182	166	19	19	18	23	4.7	3.5
31-ST	25 µg	73	85	319	336	23	19	19	18	4.6	3.9
32-ST	25 µg	74	78	176	164	20	14	17	11	5.1	4.8
33-ST	25 µg	96	96	243	203	18	27	22	30	4.6	4.6
34-ST	25 µg	100	109	310	315	23	23	21	34	4.7	4.5
35-ST	25 µg	63	65	200	185	14	15	18	11	4.3	4.2
36-ST	25 µg	72	72	333	294	30	28	21	50	3.8	3.8
37-ST	25 µg	58	68	339	278	23	15	32	11	4.8	4.4
38-ST	25 µg	69	75	257	204	20	13	19	8	4.8	3.9
39-ST	25 µg	79	89	314	299	29	19	21	22	4.8	3.9

ID	Gpo	Creatinina		Ácido úrico		ASAT		ALAT		Glicemia	
		T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56	T0	T56
40-ST	25 µg	90	102	381	386	34	17	21	23	4.2	3.6

Los valores sombreados se encuentran fuera de los rangos de referencia

### Exámenes complementarios (Continuación)

ID	Gpo	VIH	HepB	HepC	Serología	Test rápido	Embarazo	PCR	ECD	Grupo	Factor
01-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	STP	B	Neg
02-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Normal	A	Neg
03-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	STP	O	Pos
04-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Normal	O	Pos
05-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	STP	B	Pos
06-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	STP	A	Pos
07-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	STP	B	Pos
08-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	Normal	O	Pos
09-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	STP	A	Pos
10-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	CTP	O	Pos
11-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	STP	O	Pos
12-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	CTP	B	Pos
13-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	STP	O	Pos
14-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	Normal	A	Pos
15-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	STP	O	Pos
16-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	Normal	B	Pos
17-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	STP	O	Pos
18-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	STP	O	Pos
19-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	STP	O	Pos
20-ST	15 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Normal	O	Pos
21-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Normal	O	Pos

ID	Gpo	VIH	HepB	HepC	Serología	Test rápido	Embarazo	PCR	ECD	Grupo	Factor
22-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	STP	A	Pos
23-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	STP	A	Pos
24-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	STP	O	Pos
25-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	STP	A	Pos
26-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	STP	O	Pos
27-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	STP	O	Pos
28-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	STP	O	Pos
29-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	STP	O	Pos
30-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Normal	O	Pos
31-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Normal	A	Pos
32-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	STP	O	Pos
33-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	Normal	O	Neg
34-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	Normal	O	Pos
35-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Normal	O	Pos
36-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	CTP	O	Pos
37-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	CTP	O	Pos
38-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Normal	A	Pos
39-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Normal	A	Pos
40-ST	25 µg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg	Normal	B	Pos

STP: Sin traducción patológica; CTP: Con traducción patológica

### 16.3. Cuaderno de recogida de datos (CRD)

#### 16.3.1 CRD para muertes, otros eventos adversos serios y retirados por eventos adversos.

No procede. No hubo eventos de muertes y ninguno de los CRD se consideró como material a especificar.

#### 16.3.2 Otros CRD enviados

No procede.

## **16.4 Listas de datos de pacientes individuales**

---

## LISTA DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
2. Grupo de trabajo en Buenas Prácticas Clínicas. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. Organización Panamericana de la Salud. 2015. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>
3. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulacion No. 21 – 08. Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. 2018. Disponible en: [https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg\\_21-08.pdf](https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_21-08.pdf)
4. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación No. 45-2007 *Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos.* Disponible en: [https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg\\_45-07\\_requerimientos\\_para\\_la\\_notificacion\\_y\\_el\\_reporte\\_de\\_eventos\\_adversos\\_graves\\_e\\_inesperados\\_en\\_los\\_ensayos\\_clinicos.pdf](https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_45-07_requerimientos_para_la_notificacion_y_el_reporte_de_eventos_adversos_graves_e_inesperados_en_los_ensayos_clinicos.pdf)
5. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: General Considerations for Clinical Trials: E8. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 17de julio de 1997. Disponible en [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf)
6. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación No. 165–2000. Buenas Practicas Clínicas en Cuba. Disponible en: [https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Dir\\_BPC.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D16](https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Dir_BPC.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D16)
7. World Health Organization. <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
8. Shi-Lee W, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-

---

CoV-2 vaccines and therapies. *Nature Microbiology*. 2020;5:1185-1191.

<sup>9</sup>. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathistoria clínicaart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;584:353-363.

<sup>10</sup>. Brouwer PhJM, Caniels TG, van der Straten K, Snitselaar JL, Aldon Y, Bangaru S, et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science*. 2020;369:643-650.

<sup>11</sup>. Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Immunology* 2020; publish online Dec 8 doi:10.1038/s41577-020-00480

<sup>12</sup>. Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública de Cuba. <https://salud.msp.gob.cu/>

<sup>13</sup>. Wu SL, Mertens AN, Crider YS, Nguyen A, Pokpongkiat NN, Djajadi S, et al. Substantial underestimation of SARS-CoV-2 infection in the United States. *Nature Communications*. 2020;11:4507. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18272-4>

<sup>14</sup>. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. Versión 1.6. La Habana; MINSAP: 2020.

<sup>15</sup>. International Society for Infectious Diseases. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:154-55.

<sup>16</sup>. Kelvin AA, Halperin S. COVID-19 in children: the link in the transmission chain. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:633.

<sup>17</sup>. Huff HV, Singh A. Asymptomatic transmission during the COVID-19 pandemic and implications for public health strategies. *Clin Infect Dis* 2020.

<sup>18</sup>. Leidman E, Duca LM, Omura JD, et al. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0-24 Years - United States, March 1-December 12, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:88.

<sup>19</sup>. Yu J, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science* 2020; 369: 806-811.

<sup>20</sup>. Mulligan M, Lyke K, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart SP, et al. Jansen, Phase 1/2 study to describe the safety and immunogenicity of a COVID-19 RNA vaccine candidate (BNT162b1) in adults 18 to 55 years of age: Interim report. *Nature* 2020; 586: 589-593.

<sup>21</sup>. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020 383:1920-1931.

- 
- <sup>22</sup>. Zhu FC, *et al.* Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5- vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 396; 479-488.
- <sup>23</sup>. Zhu FC, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020; 395; 1845-1854.
- <sup>24</sup>. Logunov, D. Y. *et al.* Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; 396: 887-897.
- <sup>25</sup>. Xia S, *et al.* Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet* 605 *Infect Dis* 2020; published on line Oct 17. doi:10.1016/S1473-3099(20)30831-8.
- <sup>26</sup>. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, Li X, *et al.* Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2020; 324: 951-960.
- <sup>27</sup>. Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. *Front Microbiol* 2020; 11: 298.
- <sup>28</sup>. Yang Shilong, Li Yan, Dai Lianpan *et al.* Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *Lancet* S1473-3099(21)00127-4.
- <sup>29</sup>. Refer to WHO Blueprint information: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/>. As shown, multiple SARS-CoV-2 vaccine candidates use same/similar platforms as for the other vaccines for which there are established WHO guidance
- <sup>30</sup>. Global regulatory workshop on COVID-19 vaccine development. A virtual meeting, held under the umbrella of the International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA), convening experts from medicines regulatory authorities, the World Health Organisation (WHO) and the European Commission
- <sup>31</sup>. Bacardi D, *et al.* Preclinical safety testing of the Quimi-Hib® vaccine adjuvanted with aluminum phosphate during product development. *Biotechnología Aplicada* 2013;30:118-124.

- 
- <sup>32</sup> Pöllabauer E, Petermann R, Ehrlich R. The influence of carrier protein on the immunogenicity of simultaneously administered conjugate vaccines in infants. *Vaccine* 2009;27:1674–1679.
- <sup>33</sup> Pletz M, Maus U, Krug N, Welte T, Lode H. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008;32:199–206.
- <sup>34</sup> Goldblatt D. Conjugate vaccines. *Clin Exp Immunol* 2000;119:1–3.
- <sup>35</sup> Valdes-Balbin Y, Santana-Mederos D, Quintero L, Fernández S, Rodríguez L, Sanchez Ramirez B, et al. SARS-CoV-2 RBD-Tetanus toxoid conjugate vaccine induces a strong neutralizing immunity in preclinical studies. *bioRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.08.430146>
- <sup>36</sup> Informe de estudio: Toxicidad por dosis repetida y tolerancia local del candidato vacunal anti-SRAS-CoV2 conjugado a toxoide tetánico y adsorbido en hidróxido de aluminio en ratas SD. Código del Estudio: P-05/20.
- <sup>37</sup> Ensayo clínico Fase I. <https://rpcec.sld.cu/trials/RPCEC00000338>
- <sup>38</sup>. U.S. FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: adaptive design for clinical trials of drugs and biologics. 2019.
- <sup>39</sup>. U.S. FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry. Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. 2020.
- <sup>40</sup>. U.S. FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry. COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention. Silver Spring, MD 20993-0002, May 2020.
- <sup>41</sup>. Hobbs B, Barata P, Kanjanapan Y, et al. Seamless Designs: Current Practice and considerations for Early-Phase Drug Development in Oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2019) 111(2): djy196. doi: 10.1093/jnci/djy196
- <sup>42</sup>. Bothwell LE, Avorn J, Khan NF, et al. Adaptive design clinical trials: a review of the literature and *ClinicalTrials.gov*. *BMJ Open* 2018;8:e018320. doi:10.1136/bmjopen-2017-018320.
- <sup>43</sup>. Flight L, Arshad F, Barnsley R, et al. A Review of Clinical Trials with an Adaptive Design and Health Economic Analysis. *Value in health* 22(2019) 391-398.
- <sup>44</sup>. Estudio Fase I/II, aleatorizado, controlado, adaptativo, a doble ciego y multicéntrico para evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad del candidato vacunal profiláctico

---

FINLAY-FR-1 anti SARS-CoV-2 en un esquema de dos dosis. Promotor Instituto Finlay de Vacunas. IFV/COR/04.

<sup>45</sup>. Sekine, T. et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell* 2020; 183: 158-168.

<sup>46</sup>. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 467-478.

<sup>47</sup>. Keech C, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle. *N Engl J Med* 2020; 383: 2320-2332.

<sup>48</sup>. Meylan S, et al. "Stage III hypertension in patients after mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination" *Hypertension* 2021; DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17316

<sup>49</sup>. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Anthony J, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System.. *Circulation Research*. 2020;126:1457–1475. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015

<sup>50</sup>. Li Y. Lack of Association of ACE2 G8790A gene mutation with essential hypertension in the Chinese population: a meta-analysis involving 5260 subjects. *Front Physiol*. 2012;3:1–8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00364>.

<sup>51</sup>. Yang M, Zhao J, Xing L, Shi L. The association between angiotensin-converting enzyme 2 polymorphisms and essential hypertension risk: a meta-analysis involving 14,122 patients. *J Renin-Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16:1240-1244. <https://doi.org/10.1177/1470320314549221>.

<sup>52</sup>. Zhou JB, Yang JK. Meta-analysis of association of ACE2 G8790A polymorphism with Chinese Han essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2009;10:31-34.

<sup>53</sup>. Malard L, Kakinami L, O'Loughlin J, Roy-Gagnon M-H, Labbe A, Pilote L, et al. The association between the angiotensin-converting enzyme-2 gene and blood pressure in a cohort study of adolescents. *BMC Med Genet*. 2013;14:117. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-117>.

<sup>54</sup>. Suzuki YJ, Gychka SG. SARS-CoV-2 Spike Protein Elicits Cell Signaling in Human Host Cells: Implications for Possible Consequences of COVID-19 Vaccines. *Vaccines* 2021, 9, 36. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010036>.

- 
- <sup>55</sup>. Goldin CJ, Vázquez R, Polack FP, Alvarez-Paggi D. Identifying pathophysiological bases of disease in COVID-19. Goldin et al. *Translational Medicine Communications* (2020) 5:15 <https://doi.org/10.1186/s41231-020-00067-w>.
- <sup>56</sup>. Anderson EJ, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 in Older Adults. *N Engl J Med* 2020; 383: 2427-2438.
- <sup>57</sup>. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. Tureci, COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* 2020;586,594-599.
- <sup>58</sup>. Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: spike features determining 'host jump' of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends Microbiol* 2015;23:468-478.
- <sup>59</sup>. Addetia, A. et al. Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *J Clin Microbiol* 2020;58:e02107-20.
- <sup>60</sup>. Gao, Q. et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* 2020;369:77-81.
- <sup>61</sup>. Walsh EE, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* 2020; 383: 2439-2450.
- <sup>62</sup>. Polack FP, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; publish online Dec 10. doi:10.1056/NEJMoa2034577.
- <sup>63</sup>. Ramasamy MN, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*, 2020; 396:1979-1993.
- <sup>64</sup>. Sun, J. et al. Generation of a Broadly Useful Model for COVID-19 Pathogenesis, Vaccination, and Treatment. *Cell* 2020; 182: 734-743.
- <sup>65</sup>. Liu, W. J. et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res* 2017; 137: 82-92.
- <sup>66</sup>. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Nussenzweig, Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.11.03.367391 [Preprint]. 5 November 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.11.03.367391>.

- 
- <sup>67</sup>. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Faliti CE, Ramirez SI, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection. bioRxiv 2020.11.15.383323 [Preprint]. 16 November 2020.
- <sup>68</sup>. Du L, He Y, Zhou Y, et al, The spike protein of SARS-CoV a target for vaccine and therapeutic development. Nat. Rev. Microbiol. 2009;7, 226-236.
- <sup>69</sup>. Premkumar L, et al. The receptor-binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. Sci. Immunol. 2020; 5, eabc8413.
- <sup>70</sup> Epidat: Programa para análisis epidemiológico de datos. Versión 4.1, octubre 2014. Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS); Universidad CES, Colombia. Disponible en: <http://dxsp.sergas.es>.