

SOBERANA®02

VACUNA:	SOBERANA® 02
EMPRESA:	Instituto Finlay de Vacunas
ESTADO ACTUAL:	Autorizo de Uso de Emergencia para individuos mayores de 19 años (Cuba, Irán, Nicaragua and Venezuela) Autorizo de Uso de Emergencia en población pediátrica de 2 a 18 años (Cuba, Irán, Nicaragua and Venezuela)
EFICACIA:	92,4% contra la enfermedad sintomática 75,7% contra la infección 100% contra le enfermedad sintomática severa 100% contra la muerte

CARACTERÍSTICAS DE LA VACUNA:

1. DESCRIPCIÓN

Vacuna preventiva contra la enfermedad COVID-19 creada por el Instituto Finlay de Vacunas en colaboración con el Centro de Inmunología Molecular del Grupo de Industrias Biotecnológica y Farmacéutica de Cuba, BioCubaFarma. Es una vacuna de subunidades proteicas compuesta por la proteína del Dominio de Unión al Receptor (RBD en sus siglas en inglés) del SARS-CoV-2 (secuencia 319-541) producida por biotecnología en células CHO, conjugada covalentemente al Toxoide Tetánico y absorbida en gel de hidróxido de aluminio. Cada unidad de Toxoide Tetánico contiene entre 4 y 8 unidades de la proteína del SARS-CoV-2.

La plataforma en la que se basa la vacuna SOBERANA®02 es muy conocida y predice una elevada seguridad, muy pocos efectos adversos y una potencial eficacia. En ella radica una de sus fortalezas, utilizándose un método de conjugación, usado por más de 15 años en *Quimi-Hib*® (Vacuna conjugada contra el *Haemophilus Influenzae tipo b*) en la población pediátrica. El Toxoide Tetánico ha sido usado también como proteína portadora en otras vacunas conjugadas desarrolladas por el Instituto Finlay como *Quimi-Vio*® (candidato vacunal conjugado contra el *Streptococcus Pneumoneae*).

2. VENTAJAS

- Constituye la primera y única vacuna conjugada en las vacunas existentes contra el virus SARS-CoV-2.
- Creado sobre la base de plataformas conocidas por su seguridad.

- Eficacia tanto en infantes como en la población adulta mayor.
- Respuesta inmune de larga duración, debido a la inducción de memoria de células T y B.
- Está cubierto por solicitudes de patentes.

3. HITOS PRINCIPALES

- Usada en la Primera Campaña de Vacunación Infantil contra la Covid-19 a nivel mundial.
- Primera vacuna usada en población pediátrica menor de 12 años.
- Primer candidato vacunal cubano contra el virus SARS-CoV-2 y latinoamericano que comienza un Fase I, Fase II y Fase III de Ensayos Clínicos.

4. ENSAYOS CLÍNICOS

Antes de iniciar la fase de evaluación clínica de la vacuna, este fue extensamente evaluado en modelos de animales demostrando su no toxicidad y la capacidad de generar una elevada respuesta celular y de anticuerpos, incluyendo anticuerpos neutralizantes. Además, se observó la inducción de memoria inmunológica tanto de células B como T.

El Fase I iniciado en octubre de 2020 y concluido en febrero de 2021, incluyó 40 sujetos aparentemente sanos en un rango de edad entre 19 y 59 años. En este ensayo se evaluaron dos formulaciones (alta y baja) de Soberana®02. Ambas resultaron seguras y bien toleradas, sin la presencia de eventos adversos graves y severos relacionados con la vacunación. Los resultados de inmunogenicidad obtenidos con la dosis más alta avalaron su selección como formulación a continuar con las siguientes fases de evaluación clínica.

El Fase IIa/b iniciado en diciembre de 2020 y actualmente en curso, incluyó un total de 910 sujetos aparentemente sanos en un rango de edad entre 19 y 80 años. Hasta el momento, todos los individuos incluidos en el Fase IIa han recibido su esquema de vacunación completo. Los análisis de seguridad realizados luego de cada dosis administrada han mostrado que el candidato resultó seguro y bien tolerado, sin la presencia de eventos adversos graves y severos relacionados con la vacunación.

SOBERANA®02 concluyó el Fase III de Ensayos Clínicos con excelentes resultados. Comenzó el 8 de marzo de 2021 con la inclusión de 44,010 sujetos, en La Habana, Cuba. Los voluntarios recibieron fundamentalmente 2 esquemas de vacunación, un esquema de dos-dosis con SOBERANA®02 y SOBERANA®Plus. Se trató de un ensayo fase III multicéntrico, adaptativo, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego en voluntarios de edades comprendidas entre los 19 y 80 años. Se aprobó también por la autoridad regulatoria cubana el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), la ejecución de un ensayo de intervención en 150, 000 sujetos voluntarios pertenecientes principalmente a trabajadores de los sectores de la salud y el biofarmacéutico que inició el 22 de marzo de 2021 en La Habana y complementan los estudios clínicos del Fase III.

En el sitio <https://rpcec.sld.cu/ensayos/> se puede encontrar mayor información acerca de los protocolos de los Ensayos Clínicos mencionados.

Los resultados de la Fase II mostraron que luego de completar el esquema de inmunización con SOBERANA®Plus, se obtuvo el 96,6% de los sujetos que respondieron. La eficacia demostrada, con el esquema heterólogo de tres-dosis, fue del 91,2% contra la enfermedad sintomática, del 75,7% frente a la infección y del 100% contra la enfermedad sintomática severa y la muerte. Esta eficacia

se alcanzó en un escenario complejo de diferentes variantes de cepas con predominio de cepa Beta (aislada en Sudáfrica).

El Ensayo Clínico Fase I-II (denominado SOBERANA PEDIATRIA) en población pediátrica (niños y adolescentes cubanos) se inició el 14 de junio en 350 voluntarios en el rango de edad de 3 a 18 años. Se trata de un estudio abierto, adaptativo y multicéntrico con un esquema de tres dosis: dos dosis de SOBERANA®02 más una de SOBERANA®Plus como vacuna de refuerzo. Puede encontrar más información sobre los protocolos de este ensayo en el sitio: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000374-Sp>.

Los resultados de inmunogenicidad mostraron que luego de aplicar solamente dos dosis SOBERANA®02 se alcanza un 92.8 y 99.3% de seroconversión en la respuesta específica de anticuerpos IgG anti-RBD para los grupos etáreos 12-18 y 3-11 años, respectivamente. Igualmente, la mediana de título neutralizante para ambos grupos resultó significativamente superior al comparar con el panel de sueros de convalecientes pediátricos. No se detectaron eventos adversos graves consistentes con la vacunación.

El 29 de junio SOBERANA®02 recibió la Autorización de Uso de Emergencia en la República Islámica de Irán. La Autoridad Reguladora de ese país, otorgó la autorización basada en el reconocimiento de los resultados del desarrollo farmacéutico del producto, la evidencia de seguridad e inmunogenicidad demostrada en los ensayos clínicos de Fase I y II llevados a cabo en Cuba, así como por la eficacia clínica del 62% para el esquema de dos dosis informada en el análisis intermedio del Ensayo Clínico de Fase III.

El 20 de agosto de 2021 fue emitido por la Autoridad Reguladora Cubana CECMED el Autorizo de Uso de Emergencia de SOBERANA®02 en Cuba luego de un riguroso proceso de evaluación, al demostrarse que cumple con los requisitos y parámetros exigidos en cuanto a calidad, seguridad y eficacia.

El 3 de septiembre de 2021 el CECMED emitió la Autorización de Uso de Emergencia de SOBERANA®02 y SOBERANA®Plus en su esquema heterólogo para uso en población pediátrica de 2 a 18 años, y esta autorización permitió iniciar el 5 de septiembre la Primera Campaña de Vacunación Infantil contra la Covid-19 a nivel mundial. Hasta el mes de Octubre se han vacunado alrededor de 2 millones de niños con la primera dosis sin ningún evento adverso grave.

En Octubre de 2021, el esquema heterólogo también recibió la Autorización de Uso de Emergencia en Nicaragua y Venezuela (Condición de Medicamento de Servicio), tanto para adultos como para niños.

Los resultados finales de eficacia del ensayo clínico de fase III con el esquema heterólogo de tres dosis se publicaron el 31 de octubre de 2021 en MedRxiv. La eficacia alcanzó el 92,4% contra enfermedad sintomática y el 100% contra la enfermedad grave y la muerte. Esta eficacia se confirmó con los resultados de los Ensayos Clínicos en Irán con 91,7% contra la hospitalización en un escenario donde la variante dominante del virus fue la Delta (prevalencia del 95%). Este estudio incluyó a 24.000 sujetos en un rango de edad de 18 a 80 años.

5. PUBLICACIONES

- Artículo publicado en ACS Central Science titulado: **“SARS-CoV-2 RBD-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Induces a Strong Neutralizing Immunity in Preclinical Studies”**, referido a los resultados preclínicos de la vacuna SOBERANA®02. Se puede acceder al mismo a través

del siguiente link:

<https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acscchembio.1c00272#>

- Artículo publicado en **ACS Central Science** titulado: “**Molecular Aspects Concerning the Use of the SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain as a Target for Preventive Vaccines**”. Se puede acceder al mismo a través del siguiente link:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.1c00216>

- Preprint publicado en **MedRxiv** titulado: “**Efficacy and Safety of SOBERANA 02, a COVID-19 conjugate vaccine in heterologous three doses combination**”, referido a los resultados finales de eficacia del Fase III del Ensayo Clínico con el esquema heterólogo de dos dosis de SOBERANA[®]02 y una de SOBERANA[®]Plus .

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.31.21265703v1>

6. INDICACIÓN

Prevenir enfermedad coronavirus (COVID-19) causada por el virus SARS-CoV-2 en individuos aparentemente sanos.

7. COMPOSICIÓN

Cada dosis de SOBERANA[®]02 contiene 25 microgramos de la proteína RBD conjugada a Toxoide Tetánico y absorbida en gel de Hidróxido de Aluminio.

8. PRESENTACIÓN

Vial en presentaciones de multidosis (10 dosis) y unidosis sin tiomersal.

9. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable (líquido) parenteral.

10. DOSIFICACIÓN

En los estudios clínicos se evalúan esquemas de dos dosis con SOBERANA[®]02 y de tres dosis incluyendo SOBERANA[®]Plus, con 28 días de diferencia entre cada aplicación.

11. APARIENCIA FÍSICA

La vacuna SOBERANA[®]02 es una suspensión blanca opalescente.

12. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Intramuscular

13. REACCIONES ADVERSAS

En los estudios clínicos, las reacciones adversas en participantes de más de 19 años han sido escasas, predominando las de intensidad leve y locales, en especial ligero dolor local en el lugar de la inyección, leve malestar general y ningún evento adverso grave o severo relacionado con la vacunación.

Luego del esquema heterólogo aplicado de dos dosis de SOBERANA®02 más una de SOBERANA®Plus se demostró lo siguiente:

No hubo eventos adversos graves compatibles con la vacunación. Solo el 13,8% de los individuos presentó algún evento adverso. El evento adverso más frecuente fue el dolor local en el lugar de la inyección, que representa el 33,9% del total de eventos notificados. A diferencia de lo reportado por otras vacunas contra la COVID, no se observaron casos de miocarditis, fenómenos tromboembólicos o Guillain Barré durante la duración del estudio. Esto corresponde al perfil de seguridad esperado para la plataforma de vacunas conjugadas.

14. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

La vacuna SOBERANA®02 se conserva entre 2 y 8 °C de temperatura. Se realizan estudios de estabilidad para determinar su tiempo de vida.

PERSONA DE CONTACTO

MSc. Indira Utria Torres

Correo: iutria@finlay.edu.cu