

## Seguridad e inmunogenicidad de una vacuna COVID-19 inactivada, BBIBP-CorV, en personas menores de 18 años: un ensayo de fase 1/2 aleatorizado, doble ciego, controlado

ShengLi Xia, YunTao Zhang, YanXia Wang, Hui Wang, YunKai Yang, George Fu Gao, WenJie Tan, GuiZhen Wu, Miao Xu, ZhiYong Lou, WeiJin Huang, WenBo Xu, BaoYing Huang, Wei Wang, Wei Zhang, Na Li, ZhiQiang Xie, Xiujuan Zhu, Ling Ding, WangYang You, YuXiu Zhao, Jun Zhao, LiLi Huang, XueZhong Shi, YongLi Yang, GuangXue Xu, WenLing Wang, PeiPei Liu, Meng Ma, YuLing Qiao, SuHua Zhao, JingJing Chai, QinQin Li, Hui Fu, Ying Xu, XiaoTong Zheng, WanShen Guo, XiaoMing Yang.

Henan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Henan, China (Prof S Xia, Y Wang BSc, W Zhang MSc, Z Xie MSc, W You BSc, L Huang BSc, W Guo BSc); Department of Epidemiology and Biostatistics, College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China (Prof X Shi PhD, Prof Yo Yang PhD); Beijing Institute of Biological Products, Beijing, China (Y Zhang PhD, H Wang BSc, Yu Yang BSc, Wei Wang MSc, N Li MSc, X Zhu MSc, L Ding BSc, Y Zhao MSc, J Zhao MSc, M Ma BSc, Y Qiao BSc, S Zhao BSc, J Chai, MSc, Q Li PhD, Y Xu PhD, X Zheng PhD, Q Gu MSc, H Fu PhD, X Yang MSc); Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing, China (Prof G F Gao PhD, Prof W Tan PhD, G Wu PhD, W Xu BSc, B Huang PhD, Prof Wen Wang PhD, P Liu PhD); National Institute for Food and Drug Control, Beijing, China (M Xu PhD, W Huang PhD); MOE Key Laboratory of Protein Science & Collaborative Innovation Center of Biotherapy, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing, China (Prof Z Lou PhD, G Xu PhD).

The Lancet, [doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00462-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00462-X), 15 de septiembre, 2021.

### Resumen

**Antecedentes** Aunque la infección por SARS-CoV-2 a menudo causa síntomas más leves en los niños y adolescentes, los jóvenes todavía podrían desempeñar un papel clave en la transmisión del SARS-CoV-2. Una vacuna eficaz para niños y adolescentes podría, por lo tanto, ayudar al control de la pandemia. Para una evaluación adicional del candidato a vacuna COVID-19 inactivado BBIBP-CorV, evaluamos la seguridad e inmunogenicidad de BBIBP-CorV en participantes de 3 a 17 años.

**Métodos** Se realizó un ensayo de fase 1/2 aleatorizado, doble ciego y controlado en el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades del distrito de Liangyuan, de la ciudad de Shangqiu, en Henan, China. En las fases 1 y 2, los participantes sanos se estratificaron según a la edad (3 a 5 años, 6 a 12 años o 13 a 17 años) y grupo de dosis. En las personas con antecedentes de SARS-CoV-2 o SARS-CoV, se excluyó la infección. Todos los participantes fueron asignados al azar, mediante asignación al azar en bloques estratificados (tamaño de bloque ocho), a recibir tres dosis de 2 µg, 4 µg u 8 µg de vacuna o control (1: 1: 1) con 28 días de diferencia.

El resultado primario, la seguridad, fue analizado en el conjunto de seguridad, que consistía en participantes que habían recibido al menos una vacuna después de haber sido asignados, y que tenían cualquier información de evaluación de seguridad.

Los resultados secundarios fueron el título medio geométrico (GMT) de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 infeccioso, y se analizaron basándose en el conjunto de análisis completo. Este estudio está registrado en [www.chictr.org.cn](http://www.chictr.org.cn), ChiCTR2000032459, y está en curso.

**Hallazgos** Entre el 14 de agosto del 2020 y el 24 de septiembre del 2020, 445 participantes fueron evaluados y 288 participantes elegibles fueron asignados al azar a la vacuna (n = 216, 24 para cada nivel de dosis [2/4/8 µg] en cada una de las tres cohortes de edad [3-5, 6-12, y 13-17 años]) o control (n = 72, 24 para cada cohorte de edad [3-5, 6-12 y 13-17 años]) en la fase 1.

En la fase 2, 810 participantes fueron evaluados y 720 participantes elegibles fueron asignados al azar a recibir la vacuna (n = 540, 60 para cada dosis nivel [2/4/8 µg] en cada una de las tres cohortes de edad [3-5, 6-12 y 13-17 años]) o control (n = 180, 60 para cada cohorte de edad [3-5, 6-12 y 13-17 años]).

La reacción adversa en el lugar de la inyección más común fue el dolor (10 [4%] de 251 participantes en todos los grupos de vacunación de la cohorte de 3 a 5 años; 23 [9 · 1%] de 252 participantes en todos los grupos de vacunación, y 1 [1 · 2%] de 84 en el grupo de control de la cohorte de 6 a 12 años; 20 [7 · 9%] de 252 participantes en todos los grupos de vacunación del grupo de 13 a 17 años).

La reacción adversa sistemática más común fue la fiebre (32 [12,7%] de 251 participantes en todos los grupos de vacunas y 6 [7 · 1%] de 84 participantes en el grupo de la cohorte de control de 3-5 años; 13 [5 · 2%] de 252 participantes en los grupos de vacunación, y uno [1 · 2%] de 84 en el grupo de control de la cohorte de 6 a 12 años; 26 [10 · 3%] de 252 participantes en todos los grupos de vacunación, y ocho [9,5%] de 84 en el grupo de control de la cohorte de 13 a 17 años).

Las reacciones adversas fueron en su mayoría de gravedad leve a moderada.

El título medio geométrico de anticuerpos neutralizantes (GMT) contra el virus SARS-CoV-2 varió de 105 · 3 a 180 · 2 en la cohorte de 3 a 5 años, 84 · 1 a 168 · 6 en la cohorte de 6 a 12 años y 88 · 0 a 155 · 7 en la cohorte de 13 a 17 años el día 28, después de la segunda vacunación; y varió de 143 · 5 a 224 · 4 en la cohorte de 3-5 años, 127 a 184 · 8 en la cohorte de 6 a 12 años, y de 150,7 a 199 en la cohorte de 13 a 17 años el día 28 después de la tercera vacunación.

**Interpretación** La vacuna COVID-19 inactivada BBIBP-CorV es segura y bien tolerada en todos los niveles de dosis probados en participantes de 3 a 17 años.

BBIBP-CorV también provocó fuertes respuestas humorales contra la infección por SARS-CoV-2 después de 2 dosis. Nuestros hallazgos apoyan el uso de una dosis de 4 µg, y un régimen de dos inyecciones de BBIBP-CorV en ensayos de fase 3 en la población menor de 18 años, para conocer mejor su seguridad y eficacia en la protección contra el COVID-19.

**Financiamiento** Programa Nacional de Proyectos de Investigación Clave de China, Megaproyectos Nacionales de China para las Principales Infecciosas Enfermedades, Megaproyectos nacionales de China para la creación de nuevos fármacos y Plan de ciencia y tecnología de Beijing.

## Investigación en contexto

### Evidencia antes de este estudio

Se realizaron búsquedas en PubMed de artículos de investigación publicados con inicio de la base de datos hasta el 20 de abril del 2021, utilizando los términos "COVID-19" O "SARS-CoV-2", "vacuna" Y "ensayo clínico" Y "fase". El tipo de artículo se estableció en ensayo clínico. No se aplicaron restricciones de idioma ni de fecha. Se identificaron 34 informes, entre los cuales 5 fueron para vacunas inactivadas, 2 fueron para vacunas de subunidades proteicas de pico, 7 fueron para vacunas de ARNm, y 8 fueron para vacunas basadas en vectores. Identificamos un informe de ensayo clínico para la vacuna candidata a ARNm del SARS-CoV-2 BNT162b2 realizado en niños y adolescentes cuando nuestro artículo estaba en revisión. El 25 de mayo de 2021, Moderna anunció que el estudio de fase 2/3 de su vacuna candidata de ARNm, ARNm-1273, en adolescentes había cumplido su principal criterio de valoración de inmunogenicidad.

### Valor agregado de este estudio

El presente ensayo mostró que la vacuna inactivada COVID-19, BBIBP-CorV, era segura y capaz de provocar una sólida respuesta humoral en personas sanas menores de 18 años.

Se encontró tasa de seroconversión de anticuerpos neutralizantes en todos los vacunados el día 28, y el título medio geométrico de anticuerpos neutralizantes a un nivel comparable al de los adultos en los ensayos.

## Implicaciones de toda la evidencia disponible

Nuestro hallazgo indica que BBIBP-CorV es segura e inmunogénica en individuos sanos de 3 a 17 años. Se necesitan más investigación clínica para evaluar la eficacia de esta candidata a vacuna para la prevención de COVID-19 en la población general.

## Introducción

Según la OMS, a julio del 2021, la pandemia del COVID-19 ha causado más de 4 millones de muertes en todo el mundo. Los niños son susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, pero muestran una manifestación clínica más leve de enfermedad.<sup>1</sup> Esta susceptibilidad plantea la posibilidad de transmisión entre los miembros de la familia, y un riesgo para los ancianos miembros, que son más vulnerables a la enfermedad.<sup>2,3</sup> Los ensayos clínicos de candidatos a vacunas en diferentes plataformas (inactivada,<sup>4-6</sup> subunidades de proteínas,<sup>7,8</sup> mRNA<sup>9,10</sup> y de vectores<sup>11,12</sup>) han demostrado su seguridad y eficacia frente a SARS-CoV-2 en adultos, pero hasta la fecha se han realizado menos estudios hecho en niños. Un candidato a vacuna de ARNm BNT162b2 (tozinameran; Pfizer – BioNTech) ha demostrado una eficacia del 100% en una población de 12 a 25 años.<sup>13</sup> Otra vacuna de ARNm candidata, ARNm-1273 (Moderna, Cambridge, MA, Estados Unidos), se informó que es tolerada y que tiene una eficacia contra el COVID-19 del 100% a partir de 14 días después de la segunda dosis en adolescentes de 12 a 17 años.<sup>14</sup> La seguridad e inmunogenicidad de la vacuna inactivada CoronaVac (Sinovac, Beijing, China) se está probando en una prueba de fase 1/2 en una población de 3 a 17 años.<sup>15</sup> Además de CoronaVac, es necesaria una evaluación adicional de la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna COVID-19 inactivada BBIBP-CorV (Instituto Beijing de Productos Biológicos, Beijing, China) en las poblaciones menores de 18 años.

Nuestro informe intermedio del ensayo clínico de fase 1/2 anterior de BBIBP-CorV, ha mostrado un perfil de seguridad aceptable e inmunogenicidad en participantes de 18 a 59 años y de 60 años o más.<sup>4</sup>

Por lo tanto, en este estudio, informamos además el conjunto completo de datos de seguridad e inmunogenicidad para BBIBP-CorV en ensayos clínicos de fase 1 y 2 entre personas sanas menores de 18 años en China.

## Métodos

### Diseño del estudio y participantes

Hicimos ensayo controlado de fase 1/2 con una escalada de dosis aleatoria, doble ciego, de BBIBP-CorV en el Centro para el Control de y Prevención de Enfermedades del distrito de Liangyuan de la ciudad Shangqiu, en Henan, China. Los participantes inscritos eran individuos sanos de 3 a 17 años, que estaban negativos para anticuerpos IgM o IgG específicos en suero contra las proteínas N y S del SARS-CoV-2 (probadas y verificadas con un kit comercial de Innovita, China) en el momento de cribado e inoculación de la vacuna, el mismo día.

Los criterios de exclusión fueron antecedentes de viajes a Hubei, regiones fuera de China o regiones dentro de China con cualquier caso de COVID-19 reportado desde diciembre de 2019; antecedentes de infección por SARS-CoV; fiebre (temperatura axilar superior a  $37 \cdot 3^\circ \text{C}$  si tiene más de 14 años y temperatura axilar superior a  $37 \cdot 5^\circ \text{C}$  si 14 años o menos), síndromes respiratorios, diarrea, disnea o taquipnea dentro de los 14 días antes de la vacunación; resultados anormales en las pruebas de laboratorio (pruebas de bioquímica sanguínea [alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina total, creatinina, nitrógeno ureico], análisis de sangre de rutina [hemoglobina, recuento de glóbulos blancos] y análisis de orina de rutina [proteínas, azúcar, glóbulos — examen microscópico de orina]); alergia a cualquier ingrediente incluido en la vacuna; una historia de convulsiones o enfermedades mentales (definidas como antecedentes de convulsión, epilepsia o psicosis); y ser incapaz de cumplir con el horario de estudio. Se describen en el protocolo los criterios para la suspensión precoz del ensayo (ChiCTR2000032459). La seguridad fue revisada por una

junta de revisión de seguridad antes de pasar al siguiente grupo de dosis o cohorte de la siguiente edad, y para avanzar a la fase 2.

El diseño del ensayo fue un estudio de escalada de dosis, en 3 niveles de dosis (2 µg, 4 µg y 8 µg por dosis) a un intervalo de 28 días, tanto en adultos como en niños. Después de un análisis intermedio que mostró la seguridad de BBIBP-CorV e inmunogenicidad en una población adulta después de 2 dosis de vacunas,<sup>4</sup> la cohorte adulta continuó recibiendo la tercera dosis de la vacuna. Estos datos se obtuvieron según el protocolo de prueba original. Los estudios de los individuos de 3 a 17 años también se realizaron con un régimen de 3 dosis, de acuerdo con el protocolo original.

El protocolo y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética Médica del Provincial de Henan, y por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. Se obtuvo el consentimiento informado escrito de todos los participantes antes del ensayo. Este estudio fue realizado por el Centro Provincial para el Control y la Prevención de Enfermedades, en Henan, e implementado en Liangyuan, Shangqiu, de acuerdo con la Declaración de Helsinki y Good Clinical Practice.

### **Aleatorización y enmascaramiento**

En los estudios de desescalada de edad, escalada de dosis fase 1 y 2, los participantes se estratificaron por edad (3-5 años, 6-12 años, o 13-17 años) y fueron asignados al azar a recibir inyecciones intramusculares de 2 µg, 4 µg, 8 µg o control (1: 1: 1: 1). Dentro de cada grupo de dosis creciente, de cada cohorte de edad en la fase 1/2, la proporción de vacuna versus el control fue de 3: 1. A los participantes se les asignó secuencialmente un número de asignación al azar generado por un estadístico independiente usando Stata, versión 12.0, y se adoptó la asignación por bloque estratificada al azar (tamaño de bloque ocho), por subgrupos. Todas las vacunas utilizadas para la inoculación fueron distribuidas en paquetes idénticos con números de serie para asegurar el enmascaramiento de los participantes. La evaluación de seguridad fue enmascarada para todos los participantes. La asignación de grupo fue enmascarada para los participantes, los investigadores y los evaluadores del resultado durante la duración del estudio.

### **Procedimientos**

BBIBP-CorV fue desarrollada por el Instituto de Beijing de Productos biológicos (Beijing, China) y fabricada como se describió anteriormente.<sup>5,16</sup> Brevemente, la cepa 19nCoV CDC-Tan-HB02 (HB02), con replicación óptima y mayor rendimiento de virus en las células Vero, fue inactivada por β-propiolactona en una proporción de 1: 4000 a 2-8 ° C.

La vacuna se fabricó como una formulación líquida que contienen 2 µg, 4 µg u 8 µg de proteínas totales con adyuvante de hidróxido de aluminio (0.45 mg / mL) por 0,5 mL en un vial. El control consistió en solución salina y adyuvante de hidróxido de aluminio.

En la fase 1 y 2, los participantes de los 3 grupos (3-5 años, 6-12 años y 13-17 años) recibieron 2 µg, 4 µg u 8 µg de BBIBP-CorV o control en una dosis de 3 tiempos (en los días 0, 28 y 56).

Para las evaluaciones de seguridad, todas las reacciones adversas, incluidos los eventos adversos solicitados y los no solicitados, desde la primera dosis hasta 30 días después del ciclo completo de vacunaciones, fueron recopilados por las visitas activas del investigador y por informes espontáneos. Los investigadores tuvieron llamadas telefónicas o entrevistas cara a cara dentro de los 7 días posteriores a cada dosis, y llamadas telefónicas semanales entre 8 y 30 días después de cada dosis.

Los valores de seguridad de laboratorio (hematología, suero y química) se midieron antes de la vacunación (línea de base) y el día 4 después de cada vacunación. Los eventos adversos y cambios anormales en los resultados de las pruebas de laboratorio fueron clasificados de acuerdo con las escalas emitidas por la Administración de Drogas y Alimentos del Estado de China.<sup>17</sup> Los datos de seguridad fueron recopilados con base en la guía<sup>18</sup> emitida por la Administración de Productos Médicos, y supervisada por la junta de monitoreo de seguridad de datos, en 8 días después de la primera vacunación y 30 días después del calendario de que vacunación había sido completado.

Se recolectaron muestras de sangre para pruebas serológicas en las visitas al sitio programadas antes de cada vacunación (días 0, 28, y 56), y el día 84. Se determinaron las respuestas de anticuerpos neutralizantes inducidas por la

vacunación por ensayo de microneutralización de la infectividad del virus SARS-CoV-2 (cepa 19nCoV-CDC-Tan-Strain05, QD01). El suero se diluyó 1/4, seguido de una serie de diluciones 2 veces a la concentración requerida, y una adición de un volumen igual de solución de virus de desafío. Después de la neutralización en una incubadora a 37 ° C durante 2 horas, se añadió  $1 \cdot 0-2 \cdot 5 \times 10^5$  células por ml de suspensión a los pocillos de una placa de 96 pocillos (0,1 mL por pocillo) y fueron cultivados en una incubadora de CO<sub>2</sub> a 37 ° C durante 4 días. Los títulos se expresaron como el nivel de dilución recíproco más alto que protege al 50% de las células de exposición a virus.

Se recogió suero humano de convalecientes (HCS) de los pacientes al menos 15 días después de la confirmación de la infección por SARS-CoV-2. HCS fue incluido como control positivo interno en cada ensayo. La seroconversión se definió como un aumento de 4 veces en el título de anticuerpos, en relación con el día 0.

## Resultados

El resultado primario de seguridad fue la aparición de reacciones adversas dentro de los 7 días posteriores a cada vacunación. Se midieron cambios anormales en los resultados de las pruebas de laboratorio el día 4 después de cada vacunación, y las reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores al procedimiento de vacunación completo, y en todos los grupos de estudio se analizaron como criterios de valoración secundarios de seguridad.

Los resultados secundarios de la inmunogenicidad humoral se midieron con el ensayo de neutralización infecciosa del SARS-CoV-2 (en los días 0, 28, 56 y 84) y expresado como los títulos medios geométricos de anticuerpos neutralizantes (GMT) y la seroconversión.

## Análisis estadístico

El tamaño de la muestra no se determinó con base en el cálculo de potencia estadística. Ambas fases fueron diseñadas al mismo tiempo. Para un tamaño de muestra de 84 en 2 µg, 4 µg, y 8 µg de cada subgrupo de edad (24 en la fase 1 y 60 en fase 2), teníamos una potencia de prueba del 80% para detectar una tasa del 15% en la diferencia en inmunogenicidad con un 10% de abandono a un nivel de significancia de 0.05, usando una prueba Z para dos proporciones independientes en PASS13-NCSS10. Esto da como resultado un tamaño de muestra planificado de 24 participantes para cada grupo de vacunación y 8 para cada grupo de control en la fase 1, y 60 participantes por cada vacuna ion grupo y 20 para cada grupo de control en la fase 2.

El análisis de seguridad se basó en el conjunto de seguridad, que consistió en los participantes que habían recibido al menos una vacuna después de haber sido asignado al azar, y tenían alguna información de evaluación de seguridad. El análisis de inmunogenicidad humoral se basó en el conjunto de análisis completo, que consistió en los participantes inscritos que habían recibido una vacuna, con extracción de sangre antes y después de cada inoculación, y el conjunto de cumplimiento, que consistió en los participantes inscritos que habían recibido una vacuna, con la recolección de muestras de sangre antes y después de cada inoculación, y que no mostraron ningún protocolo de prueba violación. Desde la perspectiva del diseño de prueba, la relación vacunación: control fue de 3: 1, dentro de cada grupo de escala de dosis de y cada cohorte de edad. El análisis fue realizado para comparar el grupo de vacunación con el control dentro del mismo grupo de aumento de dosis.

Los datos de las fases 1 y 2 se combinaron para el análisis, ya que los participantes en ambos estudios tenían similares características y se sometieron a los mismos vacunación y los datos de seguridad e inmunogenicidad, por tanto, dos fases deberían ser teóricamente comparables.

No se planificó ningún análisis estadístico formal para los eventos adversos. La ocurrencia de anomalías de laboratorio se evaluó mediante la prueba  $\chi^2$ , la prueba de corrección  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher entre el grupo de prueba y el grupo control en cada cohorte de edad, entre los grupos que recibieron } diferentes dosis. La GMT para los anticuerpos neutralizantes se informan con los correspondientes IC del 95%. La comparación de títulos de anticuerpos en puntos de tiempo después de la inmunización se realizó con las dos pruebas t de muestra independientes (varianza normal y homogénea) o pruebas t corregidas (varianza normal pero no homogénea). Para los datos anormalmente distribuidos, se utilizó una prueba de suma de rangos de Wilcoxon para comparar la diferencia entre experimental y los grupos de control de diferentes edades, entre los grupos que recibió diferentes dosis. Todos los datos se incluyeron en el análisis.

Todos los análisis se realizaron utilizando GraphPad Prism (versión 8.0.1). Todas las pruebas estadísticas fueron de dos caras, y el nivel de significancia fue de valores de p de 0,05 o menos para los análisis inferenciales y las comparaciones múltiples, no fueron equilibradas.

## Papel de la fuente de financiación

Los patrocinadores del estudio no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, recopilación de datos, análisis de datos, interpretación de datos o redacción del informe. Todos los autores tuvieron acceso completo a todos los datos en el estudio y tuvieron la responsabilidad final de la decisión de enviar para publicación.

## Resultados

---

Entre el 14 de agosto del 2020 y el 24 de septiembre del 2020, 445 participantes fueron evaluados, y 288 participantes elegibles fueron asignados aleatoriamente a la vacuna o al control en la fase 1 del estudio. Los participantes inscritos se distribuyeron uniformemente en tres cohortes de edad (3-5 años, 6-12 años y 13-17 años).

Cada participante recibió 3 inyecciones de cualquiera de las vacunas (a 2 µg, 4 µg u 8 µg) o control a intervalos de 28 días. Todos los 288 participantes recibieron la primera vacunación el día 0, y todos menos 4 recibieron la segunda vacuna el día 28 y la tercera vacunación el día 56. Las excepciones incluyeron 3 participantes en la cohorte de 4 µg 3-5 años y 1 participante en la cohorte de 4 µg 6-12 años (**figura 1**). En la fase 2, 810 participantes fueron evaluados y 720 participantes elegibles fueron asignados al azar, a vacuna o control. Los participantes inscritos fueron uniformemente distribuidos en 3 grupos de edad (3-5 años, 6-12 años, y 13-17 años). Los participantes en la fase 2 se sometieron a procedimientos de vacunación idénticos a los del estudio de fase 1. Todos menos 1 de los 720 participantes recibieron la primera vacuna el día 0, y todos menos 7 recibieron la segunda vacuna el día 28 y la tercera vacunación el día 56 (**figura 1**).

Las excepciones incluyeron 1 participante en la cohorte de 2 µg 3-5 años, 1 participante en la cohorte de 8 µg 3-5 años, 1 participante en la cohorte de 2 µg 6-12 años, 1 participante en la cohorte de 8 µg de 6 a 12 años, y 3 participantes en la cohorte 4 µg de 13 a 17 años. Todos los retiros fueron solicitados por los participantes o su tutor. Las características demográficas de los participantes se enumeran en las tablas 1 y 2.

La reacción adversa más común fue dolor en el lugar de inyección, que fue informado dentro de los 30 días, después de las tres vacunas, por 10 (4 · 0%) de 251 participantes en los grupos de vacunación de la cohorte de 3-5 años, 23 (9 · 1%) de 252 participantes en los grupos de vacunación y 1 (1 · 2%) de 84 participantes en el grupo de control de la cohorte de 6-12 años, y 20 (7,9%) de 252 participantes en el grupo de vacunación de la cohorte de 13 a 17 años (**tablas 2 a 4; apéndice 2**, pág. 1). Los participantes de la cohorte de la vacuna de 6-12 años ( $p = 0 \cdot 014$ ) y 13-17 años ( $p = 0,0078$ ) informaron significativamente más dolor que los participantes en los grupos de control. Un aumento de las reacciones adversas dependiente de la dosis en el lugar de la inyección en los grupos de vacuna, en comparación con el grupo de control, se detectó en la cohorte de 6 a 12 años (**tabla 5; apéndice 2**, página 1). Las reacciones adversas locales notificadas fueron todas leves (grado 1) y moderada (grado 2) en severidad.

Las reacciones sistémicas más comunes notificadas después cada vacunación en las tres cohortes de edad fue fiebre leve a moderada, y tos.

Después de que se completó el calendario de vacunación, la fiebre fue informada en 32 (12,7%) de 252 participantes en los 3 grupos de dosis, y por 6 (7 · 1%) de 84 participantes en el grupo de control de la cohorte de de 3-5 años; 13 (5 · 2%) de 251 participantes en los 3 grupos de dosis, y uno (1 · 2%) de 84 participantes en el grupo de control de la cohorte de 6 a 12 años; y 26 (10 · 3%) de 252 participantes en los 3 grupos de dosis y 8 (9,5%) de 84 participantes en el grupo de control de la cohorte de 13-17 años (**cuadro 3-4; apéndice 2**, página 1). La frecuencia de la fiebre fue menor después de la segunda y tercera dosis en comparación con la primera dosis (apéndice 2 págs. 2-10).

La segunda reacción adversa sistemática común fue la tos, sin signos de infección del tracto respiratorio superior. La tos fue informada por 22 (8,7%) de 252 participantes en los grupos de vacunación y 9 (10,7%) de 84 participantes en el grupo de control de la cohorte de 3-5 años; 8 (3,2%) de 252 participantes en los grupos de vacunación y 1 (1 · 2%) de 84

participantes en el grupo de control de la cohorte de 6 a 12 años; y 6 (2 · 4%) de 252 participantes en el grupo de vacunación y 1 (1 · 2%) de 84 participantes en el grupo de control de la cohorte de 13 a 17 años.

Las 2 reacciones adversas sistémicas más comunes no fueron significativamente diferentes entre grupos de vacunación y control (**tablas 2-4**).

Se detectó un aumento en las reacciones adversas sistémicas en el grupo vacuna en comparación con el grupo de control, independiente del nivel de dosis, en la cohorte de 13 a 17 años (**tabla 5; apéndice 2**, página 1) Hubo una reacción alérgica aguda de grado 3 notificada 4 días después de la segunda vacunación en el grupo de 2 µg, de la cohorte de 6 a 12 años.

Las anomalías de laboratorio fueron de leves a moderadas, después de cada dosis de la vacunación. Un recuento de glóbulos blancos elevados (rango de referencia  $4-10 \times 10^9$  células por L) ocurrió en la cohorte de 3-5 años (17 [23 · 6% de 72 en el grupo de vacunación y 6 [25 · 0%] de 24] en el grupo control) y la cohorte de 6-12 años (11 [15,3%] de 72 en el grupo de vacunación y 5 [20,8%] de 24 en el grupo control). La cohorte de 13 a 17 años informó una menor elevación en el recuento de glóbulos blancos (2 [2 · 8%] de 72 en el grupo de vacunación y 2 [8 · 3%] de 24 en el grupo control). Una anomalía adicional de la hemoglobina fue observada en la cohorte de 13 a 17 años (7 [9,7%] de 72 en el grupo de vacunación y 1 [4 · 2%] de 24 en el grupo de control). Todos cambios en el valor del recuento de glóbulos blancos fueron anomalías de laboratorio de grado 3, y fueron informadas en el grupo de 2 µg de 3 a 5 años (2 [2 · 8%] de 72) y en el grupo de 6-12 años de 4 µg (uno [1 · 4%] de 72). Las anomalías de laboratorio de grado 3 fueron transitorias (es decir, se resolvieron en 10 días).

Un evento adverso no solicitado relacionado con la vacuna (púrpura alérgica, de grado 3) después de la segunda dosis de 2 µg en la cohorte de 6 a 12 años. Durante el curso de la hospitalización, este participante fue diagnosticado como alérgico e intolerante a una variedad de alérgenos alimentarios. Este participante se recuperó por completo después de 5 días de hospitalización, pero se retiró de la tercera dosis de la vacunación y aún se encuentra bajo control de seguimiento debido a preocupaciones de seguridad.

Se evaluaron 28 días después de cada vacunación los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a la infección por SARS-CoV-2 (días 0, 28, 56 y 84). Los anticuerpos neutralizantes para todos los participantes dieron negativo antes de la vacunación como requisito del enrolamiento y se mantuvieron negativos a lo largo de los estudios en los grupos de control.

En la cohorte de 3-5 años, 61 (75%) de 81 participantes en el grupo de 2 µg, 75 (90%) de 83 participantes en el grupo de 4 µg grupo, y 75 (91%) de 82 participantes en el grupo de 8 µg estaban seroconvertidos el día 28 (**figura 2**).

En la cohorte de 6-12 años, 80 (95%) de 84 participantes en el grupo de 2 µg, los 84 (100%) participantes en el grupo de 4 µg, y todos 83 (100%) participantes en el grupo de 8 µg fueron seroconvertidos el día 28 (**figura 2**).

En la cohorte de 13 a 17 años, los 83 (100%) participantes en el grupo de 2 µg, 82 (99%) de 83 participantes en el grupo de 4 µg, y los 82 (100%) los participantes del grupo de 8 µg se seroconvirtieron en día 28 (**figura 2**).

Las tasas de seroconversión alcanzaron el 100% en día 56 en los 3 niveles de dosis de las 3 cohortes de edad.

Se observó inmunogenicidad dependiente del nivel de dosis el día 56 (28 días después de la segunda vacunación) en las 3 cohortes de edad. Los grupos de 4 µg y 8 µg mostraron respuesta de anticuerpos significativamente mayores en comparación con el grupo de 2 µg (apéndice págs. 16, 20, 24).

En la cohorte de 3-5 años, los anticuerpos neutralizantes de los 3 niveles de dosis fueron detectables el día 28, en una GMT de  $14 \cdot 5$  (95% CI  $11 \cdot 2-18 \cdot 7$ ) en el grupo de 2 µg,  $20 \cdot 2$  ( $16 \cdot 3-25 \cdot 0$ ) en el grupo de 4 µg, y  $21 \cdot 3$  ( $17 \cdot 5-26 \cdot 0$ ) en el grupo de 8 µg. Para el día 28, no hubo diferencias en la GMT de anticuerpos neutralizantes entre los grupos de 2 µg ( $p = 0 \cdot 50$ ), 4 µg ( $p = 0 \cdot 80$ ) y 8 µg ( $p = 0 \cdot 85$ ).

Al día 56 (28 días después de la segunda vacunación), el GMT de anticuerpos neutralizantes aumentó a  $105 \cdot 3$  (IC del 95%  $95 \cdot 4-116 \cdot 2$ ) en el grupo de 2 µg,  $180 \cdot 2$  ( $163 \cdot 4-198 \cdot 8$ ) en el grupo de 4 µg y  $170 \cdot 8$  ( $202 \cdot 2-249 \cdot 1$ ) en el grupo de 8 µg.

El GMT de anticuerpos neutralizantes del grupo de 2 µg fue significativamente menor que el de los 4 grupos µg ( $p < 0,001$ ) y 8 µg ( $p < 0,001$ ), mientras que no hubo diferencias significativas en los GMT de anticuerpos neutralizantes entre el grupo de 4 µg y de 8 µg ( $p = 0,11$ ).

Para el día 84 (28 días después la tercera vacunación), el GMT de anticuerpos neutralizantes del grupo de 2 µg fue significativamente menor que el de 4 µg ( $p = 0 \cdot 0018$ ) y 8 µg ( $p = 0 \cdot 0013$ ) grupos, y no se detectaron diferencias significativas en el GMT de anticuerpos neutralizantes entre los grupos de 4 µg y 8 µg ( $p = 0 \cdot 85$ ; **figura 2; apéndice 2** págs. 14-17).

A diferencia de la cohorte de 3-5 años, el GMT de anticuerpo neutralizante del grupo de 2 µg en las cohortes de 6-12 años (30 · 0, IC del 95% 25 · 0–35 · 9) y 13–17 años (48 · 0, 42 · 5–54 · 3) difería significativamente de la de los grupos de 4 µg (6-12 años 54 · 1, 45 · 6–64 · 1 [ $p < 0 \cdot 001$ ]; 13-17 años 61 · 4, 52 · 1–72 · 3 [ $p = 0 \cdot 0053$ ]) y los grupos de 8 µg (6-12 años 55 · 8, 45 · 3–68 · 7 [ $p < 0,001$ ]; 13-17 años 80 · 2, 69 · 3–92 · 9 [ $p < 0 \cdot 001$ ]) dentro misma cohorte de edad el día 28. El GMT de anticuerpos neutralizantes de los grupos de 4 µg y 8 µg en las cohortes de 6 a 12 años ( $p = 0 \cdot 80$ ) y 13-17 años ( $p = 0 \cdot 53$ ) fueron comparables en el día 56 (**figura 2; apéndice 2** págs. 18-24).

Todos los niveles de dosis, en todas las cohortes de edad, mostraron GMT de anticuerpos neutralizantes en comparación con HCS (198 · 0, 95% CI 250 · 2–156 · 7) el día 84, excepto el grupo de 2 µg en la cohorte de 6-12 años, que mostró un GMT de anticuerpos neutralizantes significativamente menor (127 · 0, 95% CI 144 · 2–111 · 8;  $p = 0,02$ ) en comparación con HCS el día 84.



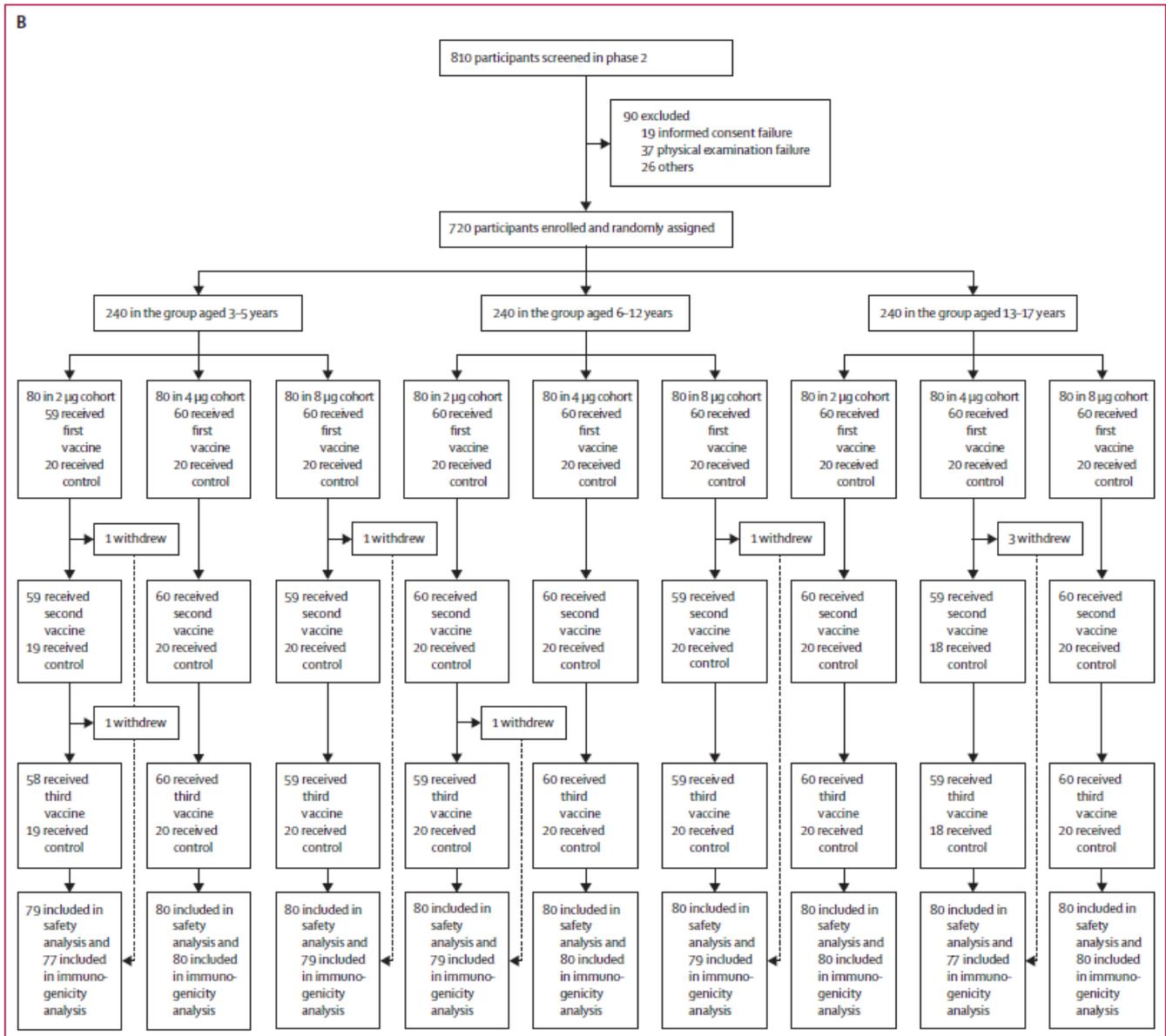


Figure 1: Trial profile for phase 1 (A) and phase 2 (B)

Age, years	3-5 years				6-12 years				13-17 years			
	Vaccine 2 µg (n=24)	Vaccine 4 µg (n=24)	Vaccine 8 µg (n=24)	Control (n=24)	Vaccine 2 µg (n=24)	Vaccine 4 µg (n=24)	Vaccine 8 µg (n=24)	Control (n=24)	Vaccine 2 µg (n=24)	Vaccine 4 µg (n=24)	Vaccine 8 µg (n=24)	Control (n=24)
Mean	4.6 (0.9)	4.5 (0.9)	5.3 (0.7)	4.7 (0.8)	9.8 (1.9)	9.3 (2)	9.2 (2.1)	10 (1.6)	14.7 (1.2)	15.1 (1.4)	14.4 (1.1)	14.9 (1.2)
Median	4.8 (3.7-5.0; 3.2-6.0)	4.6 (3.7-5.3; 3.0-5.9)	5.4 (4.8-5.9; 3.8-6.0)	4.9 (3.9-5.4; 3.1-5.8)	9.8 (8.1-11.6; 6.8-13.0)	9.4 (7.2-10.3; 6.3-13.0)	9.1 (7.0-11.0; 6.0-12.5)	10.4 (9.1-11.1; 6.4-12.2)	14.5 (13.9-15.6; 13.2-17.3)	15.0 (14.3-16.1; 13.1-17.8)	14.2 (13.5-15.1; 13.1-16.6)	14.9 (14.1-15.6; 13.2-17.3)
Sex												
Male	17 (71%)	13 (54%)	11 (46%)	11 (46%)	13 (54%)	14 (58%)	7 (29%)	11 (46%)	12 (5.0%)	10 (42%)	15 (63%)	17 (71%)
Female	7 (29%)	11 (46%)	13 (54%)	13 (54%)	11 (46%)	10 (42%)	17 (71%)	13 (54%)	12 (5.0%)	14 (58%)	9 (37%)	7 (29%)
Ethnicity												
Han	23 (96%)	24 (100%)	24 (100%)	24 (100%)	23 (96%)	24 (100%)	24 (100%)	23 (96%)	22 (92%)	22 (92%)	23 (96%)	22 (92%)
Hui	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)
Other	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)

Data mean (SD), median (IQR; range), or n (%).

Table 1: Demographic characteristics of the participants in phase 1

Age, years	3-5 years				6-12 years				13-17 years			
	Vaccine 2 µg (n=60)	Vaccine 4 µg (n=60)	Vaccine 8 µg (n=60)	Control (n=60)	Vaccine 2 µg (n=60)	Vaccine 4 µg (n=60)	Vaccine 8 µg (n=60)	Control (n=60)	Vaccine 2 µg (n=60)	Vaccine 4 µg (n=60)	Vaccine 8 µg (n=60)	Control (n=60)
Mean	4.6 (0.8)	4.6 (0.8)	4.4 (0.8)	4.7 (0.7)	9.6 (2)	9.6 (2.2)	8.8 (2)	9.9 (1.8)	15 (1.2)	14.9 (1.3)	15 (1.4)	14.9 (1.4)
Median	4.8 (3.8-5.3; 3.0-5.9)	4.7 (3.9-5.3; 3.1-5.9)	4.4 (3.8-5.1; 3.1-5.9)	4.7 (4.1-5.3; 3.2-5.9)	10.2 (7.7-11.3; 6.1-13.0)	9.4 (7.9-11.5; 6.2-13.0)	8.3 (6.9-10.4; 6.2-12.7)	10.0 (8.6-11.7; 6.5-12.9)	14.7 (14.0-15.9; 13.1-17.6)	14.8 (13.8-15.9; 13.0-18.0)	14.7 (13.7-16.0; 13.0-17.9)	14.8 (13.6-15.7; 13.0-18.0)
Sex												
Male	31 (52%)	32 (53%)	25 (42%)	31 (52%)	31 (52%)	33 (55%)	32 (53%)	26 (43%)	30 (50%)	32 (53%)	39 (65%)	32 (53%)
Female	29 (48%)	28 (47%)	35 (58%)	29 (48%)	29 (48%)	27 (45%)	28 (47%)	34 (57%)	30 (50%)	28 (47%)	21 (35%)	28 (47%)
Ethnicity												
Han	59 (98%)	57 (95%)	60 (100%)	59 (98%)	58 (97%)	56 (93%)	59 (98%)	57 (95%)	60 (100%)	60 (100%)	60 (100%)	60 (100%)
Hui	1 (2%)	3 (5%)	0	1 (2%)	2 (3%)	4 (7%)	1 (2%)	3 (5%)	0	0	0	0

Data mean (SD), median (IQR; range), or n (%).

Table 2: Demographic characteristics of the participants in phase 2

	2 µg cohort (n=111)			4 µg cohort (n=112)			8 µg cohort (n=112)			Total (n=335)			
	Vaccination (n=83)		Control (n=28)	Vaccination (n=84)		Control (n=28)	Vaccination (n=84)		Control (n=28)	Vaccination (n=251)		Control (n=84)	p value
	Vaccination (n=83)	Control (n=28)	p value	Vaccination (n=84)	Control (n=28)	p value	Vaccination (n=84)	Control (n=28)	p value	Vaccination (n=251)	Control (n=84)	p value	
<b>Injection site adverse reactions after whole vaccination procedure dose</b>													
Any	1 (1.20%)	1 (3.57%)	0.42	4 (4.76%)	0	0.24	8 (9.52%)	1 (3.57%)	0.32	13 (51.8%)	2 (2.38%)	0.28	
Grade 1	1 (1.20%)	1 (3.57%)	..	4 (4.76%)	0	..	8 (9.52%)	1 (3.57%)	..	13 (51.8%)	2 (2.38%)	..	
Redness	1 (1.20%)	1 (3.57%)	0.42	1 (1.19%)	0	0.56	0	1 (3.57%)	0.082	2 (0.80%)	2 (2.38%)	0.25	
Grade 1	1 (1.20%)	1 (3.57%)	..	1 (1.19%)	0	..	0	1 (3.57%)	..	2 (0.80%)	2 (2.38%)	..	
Pain	0	0	1	3 (3.57%)	0	0.31	7 (8.33%)	0	0.11	10 (3.98%)	0	0.063	
Grade 1	0	0	..	3 (3.57%)	0	..	7 (8.33%)	0	..	10 (3.98%)	0	..	
Swelling	0	0	1	0	0	1	1 (1.19%)	0	0.56	1 (0.40%)	0	0.56	
Grade 1	0	0	..	0	0	..	1 (1.19%)	0	..	1 (0.40%)	0	..	
<b>Systemic adverse reactions whole vaccination procedure dose</b>													
Any	14 (16.87%)	1 (3.57%)	0.079	22 (26.19%)	10 (35.71%)	0.34	28 (33.33%)	6 (21.43%)	0.34	64 (25.50%)	17 (20.24%)	0.33	
Grade 1	3 (3.61%)	0	..	6 (7.14%)	2 (7.14%)	..	12 (14.29%)	4 (14.29%)	..	21 (8.37%)	6 (7.14%)	..	
Grade 2	11 (13.25%)	1 (3.57%)	..	16 (19.05%)	8 (28.57%)	..	16 (19.05%)	2 (7.14%)	..	43 (17.13%)	11 (13.10%)	..	
Fever	5 (6.02%)	1 (3.57%)	0.62	12 (14.29%)	3 (10.71%)	0.76	15 (17.86%)	2 (7.14%)	0.23	32 (12.75%)	6 (7.14%)	0.16	
Grade 1	0	0	..	2 (2.38%)	0	..	6 (7.14%)	1 (3.57%)	..	8 (3.19%)	1 (1.19%)	..	
Grade 2	5 (6.02%)	1 (3.57%)	..	10 (11.90%)	3 (10.71%)	..	9 (10.71%)	1 (3.57%)	..	24 (9.56%)	5 (5.95%)	..	
Cough	8 (9.64%)	0	0.088	7 (8.33%)	5 (17.86%)	0.17	7 (8.33%)	4 (14.29%)	0.46	22 (8.76%)	9 (10.71%)	0.59	
Grade 1	2 (2.41%)	0	..	1 (1.19%)	1 (3.57%)	..	1 (1.19%)	3 (10.71%)	..	4 (1.59%)	4 (4.77%)	..	
Grade 2	6 (7.23%)	0	..	6 (7.14%)	4 (14.29%)	..	6 (7.14%)	1 (3.57%)	..	18 (7.17%)	5 (5.95%)	..	
Headache	1 (1.20%)	0	0.56	0	0	1	3 (3.57%)	0	0.31	4 (1.59%)	0	0.24	
Grade 1	1 (1.20%)	0	..	0	0	..	3 (3.57%)	0	..	4 (1.59%)	0	..	
Diarrhoea	0	0	1	1 (1.19%)	1 (3.57%)	0.42	0	0	1	1 (0.40%)	1 (1.19%)	0.41	
Grade 1	0	0	..	1 (1.19%)	1 (3.57%)	..	0	0	..	1 (0.40%)	1 (1.19%)	..	
Acute allergic reaction	0	0	1	0	1 (3.57%)	0.082	0	0	1	0	1 (1.19%)	0.083	
Grade 1	0	0	..	0	1 (3.57%)	..	0	0	..	0	1 (1.19%)	..	
Vomiting	0	0	1	1 (1.19%)	0	0.56	1 (1.19%)	0	0.56	2 (0.80%)	0	0.41	
Grade 1	0	0	..	1 (1.19%)	0	..	1 (1.19%)	0	..	2 (0.80%)	0	..	
Anorexia	0	0	1	1 (1.19%)	0	0.56	0	0	1	1 (0.40%)	0	0.56	
Grade 1	0	0	..	1 (1.19%)	0	..	0	0	..	1 (0.40%)	0	..	
Abnormal skin and mucosa	0	0	1	0	0	1	1 (1.19%)	0	0.56	1 (0.40%)	0	0.56	
Grade 1	0	0	..	0	0	..	1 (1.19%)	0	..	1 (0.40%)	0	..	
Grade 2	0	0	..	0	0	..	0	0	..	0	0	..	
Fatigue	0	0	1	0	0	1	1 (1.19%)	0	0.56	1 (0.40%)	0	0.56	
Grade 1	0	0	..	0	0	..	1 (1.19%)	0	..	1 (0.40%)	0	..	
<b>Overall adverse reactions after whole vaccination procedure</b>													
Any	15 (18.07)	2 (7.14%)	0.16	27 (32.14%)	10 (35.71%)	0.73	36 (42.86%)	8 (28.57%)	0.26	78 (31.08%)	20 (23.81%)	0.21	
Grade 1	4 (4.82%)	1 (3.57%)	..	11 (13.10%)	2 (7.14%)	..	20 (23.81%)	5 (17.86%)	..	35 (13.94%)	8 (9.52%)	..	
Grade 2	11 (13.25%)	1 (3.57%)	..	16 (19.05%)	8 (28.57%)	..	16 (19.05%)	3 (10.71%)	..	43 (17.13%)	12 (14.29%)	..	

Data are n (%). Any refers to all participants with any grade adverse reactions or reactions. Adverse reactions and reactions were graded according to the scale issued by the China State Food and Drug Administration. Grade 1 is mild, grade 2 is moderate, and grade 3 is severe.

Table 3: Adverse reactions within 30 days after whole vaccination procedure for the group aged 3-5 years in phase 1/2

	2 µg cohort (n=112)			4 µg cohort (n=112)			8 µg cohort (n=112)			Total (n=336)		
	Vaccination (n=84)	Control (n=28)	p value	Vaccination (n=84)	Control (n=28)	p value	Vaccination (n=84)	Control (n=28)	p value	Vaccination (n=252)	Control (n=84)	p value
<b>Injection site adverse reactions after whole vaccination procedure dose</b>												
Any	8 (9.52%)	1 (3.57%)	0.32	19 (22.62%)	0	0.0057	11 (13.10%)	0	0.044	38 (15.08%)	1 (1.19%)	0.0006
Grade 1	6 (7.14%)	1 (3.57%)	--	18 (21.43%)	0	--	10 (11.90%)	0	--	34 (13.49%)	1 (1.19%)	--
Grade 2	2 (2.38%)	0	--	1 (1.19%)	0	--	1 (1.19%)	0	--	4 (1.59%)	0	--
Pain	5 (5.95%)	1 (3.57%)	0.63	10 (11.90%)	0	0.056	8 (9.52%)	0	0.090	23 (9.13%)	1 (1.19%)	0.014
Grade 1	5 (5.95%)	1 (3.57%)	--	10 (11.90%)	0	--	8 (9.52%)	0	--	23 (9.13%)	1 (1.19%)	--
Redness	1 (1.19%)	0	0.56	6 (7.14%)	0	0.15	3 (3.57%)	0	0.31	10 (3.97%)	0	0.056
Grade 1	0	0	--	5 (5.95%)	0	--	2 (2.38%)	0	--	7 (2.78%)	0	--
Grade 2	1 (1.19%)	0	--	1 (1.19%)	0	--	1 (1.19%)	0	--	3 (1.19%)	0	--
Itching	1 (1.19%)	0	0.56	1 (1.19%)	0	0.56	0	0	1	2 (0.79%)	0	0.41
Grade 1	1 (1.19%)	0	--	1 (1.19%)	0	--	0	0	--	2 (0.79%)	0	--
Swelling	1 (1.19%)	0	0.56	1 (1.19%)	0	0.56	0	0	1	2 (0.79%)	0	0.41
Grade 1	0	0	--	1 (1.19%)	0	--	0	0	--	1 (0.40%)	0	--
Grade 2	1 (1.19%)	0	--	0	0	--	0	0	--	1 (0.40%)	0	--
Induration	0	0	1	1 (1.19%)	0	0.56	0	0	1	1 (0.40%)	0	0.56
Grade 1	0	0	--	1 (1.19%)	0	--	0	0	--	1 (0.40%)	0	--
<b>Systemic adverse reactions whole vaccination procedure dose</b>												
Any	6 (7.14%)	3 (10.71%)	0.55	6 (7.14%)	1 (3.57%)	0.50	14 (16.67%)	0	0.021	26 (10.32%)	4 (4.76%)	0.12
Grade 1	2 (2.38%)	2 (7.14%)	--	4 (4.76%)	0	--	8 (9.52%)	0	--	14 (5.56%)	2 (2.38%)	--
Grade 2	3 (3.57%)	1 (3.57%)	--	2 (2.38%)	1 (3.57%)	--	6 (7.14%)	0	--	11 (4.37%)	2 (2.38%)	--
Grade 3	1 (1.19%)	0	--	0	0	--	0	0	--	1 (0.40%)	0	--
Fever	2 (2.38%)	0	0.41	1 (1.19%)	1 (3.57%)	0.44	10 (11.90%)	0	0.056	13 (5.16%)	1 (1.19%)	0.12
Grade 1	0	0	--	1 (1.19%)	0	--	5 (5.95%)	0	--	6 (2.38%)	0	--
Grade 2	2 (2.38%)	0	--	0	1 (3.57%)	--	5 (5.95%)	0	--	7 (2.78%)	1 (1.19%)	--
Diarrhoea	1 (1.19%)	0	0.56	0	0	1	0	0	1	1 (0.40%)	0	0.56
Grade 1	1 (1.19%)	0	--	0	0	--	0	0	--	1 (0.40%)	0	--
Constipation	0	0	1	1 (1.19%)	0	0.56	0	0	1	1 (0.40%)	0	0.56
Grade 1	0	0	--	1 (1.19%)	0	--	0	0	--	1 (0.40%)	0	--
Vomiting	0	1 (3.57%)	0.082	0	0	1	2 (2.38%)	0	0.41	2 (0.79%)	1 (1.19%)	>0.99
Grade 1	0	1 (3.57%)	--	0	0	--	1 (1.19%)	0	--	1 (0.40%)	1 (1.19%)	--
Grade 2	0	0	--	0	0	--	1 (1.19%)	0	--	1 (0.40%)	0	--
Cough	2 (2.38%)	1 (3.57%)	0.74	4 (4.76%)	0	0.24	2 (2.38%)	0	0.41	8 (3.17%)	1 (1.19%)	0.46
Grade 1	1 (1.19%)	1 (3.57%)	--	2 (2.38%)	0	--	2 (2.38%)	0	--	5 (1.98%)	1 (1.19%)	--
Grade 2	1 (1.19%)	0	--	2 (2.38%)	0	--	0	0	--	3 (1.19%)	0	--
Headache	0	1 (3.57%)	0.082	0	0	1	0	0	1	0	1 (1.19%)	0.083
Grade 2	0	1 (3.57%)	--	0	0	--	0	0	--	0	1 (1.19%)	--
Acute allergic reaction	1 (1.19%)	0	0.56	0	0	1	0	0	1	1 (0.40%)	0	0.56
Grade 3	1 (1.19%)	0	--	0	0	--	0	0	--	1 (0.40%)	0	--
<b>Overall adverse reactions after whole vaccination procedure</b>												
Any	15 (17.86%)	4 (14.28%)	0.66	25 (29.76%)	1 (3.57%)	0.0045	25 (29.76%)	0	0.0011	65 (25.79%)	5 (5.95%)	0.0001
Grade 1	9 (10.71%)	3 (10.71%)	--	22 (26.19%)	0	--	18 (21.43%)	0	--	49 (19.44%)	3 (3.57%)	--
Grade 2	5 (5.95%)	1 (3.57%)	--	3 (3.57%)	1 (3.57%)	--	7 (8.33%)	0	--	15 (5.95%)	2 (2.38%)	--
Grade 3	1 (1.19%)	0	--	0	0	--	0	0	--	1 (0.40%)	0	--

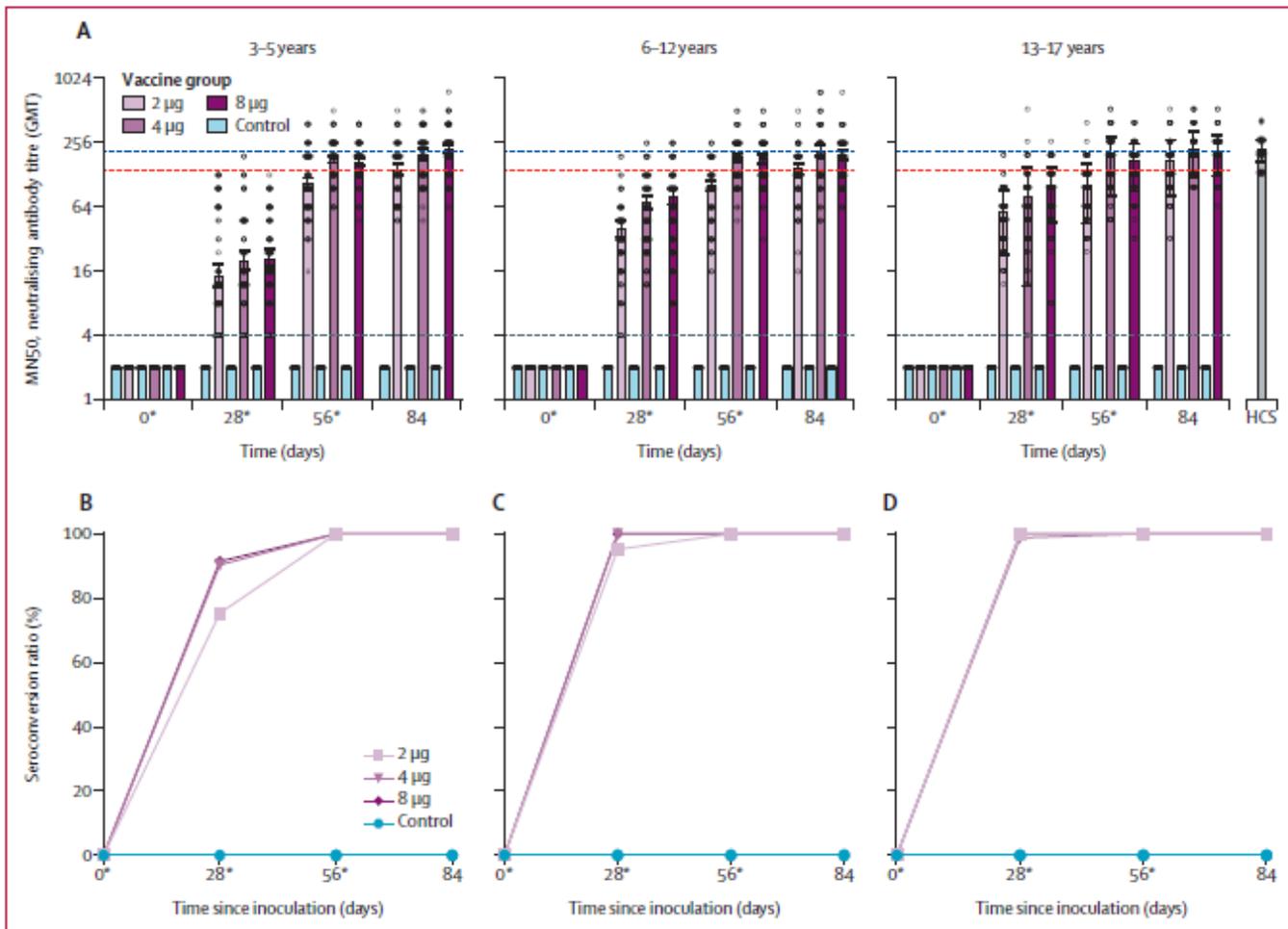
Data are n (%). Any refers to all the participants with any grade adverse reactions or reactions. Adverse reactions and reactions were graded according to the scale issued by the China State Food and Drug Administration. Grade 1 is mild, grade 2 is moderate, and grade 3 is severe.

**Table 4: Adverse reactions within 30 days after whole vaccination procedure for group aged 6–12 years in phase 1/2**

	2 µg cohort (n=112)			4 µg cohort (n=112)			8 µg cohort (n=112)			Total (n=336)		
	Vaccination (n=84)	Control (n=28)	p value	Vaccination (n=84)	Control (n=28)	p value	Vaccination (n=84)	Control (n=28)	p value	Vaccination (n=252)	Control (n=84)	p value
<b>Injection site adverse reactions after whole vaccination procedure dose</b>												
Any	10 (11.90%)	4 (14.29%)	0.74	13 (15.48%)	0	0.027	6 (7.14%)	1 (3.57%)	0.50	29 (24.52%)	5 (5.96%)	0.14
Grade 1	9 (10.71%)	4 (14.29%)	--	13 (15.48%)	0	--	6 (7.14%)	1 (3.57%)	--	28 (11.11%)	5 (5.96%)	--
Grade 2	1 (1.19%)	0	--	0	0	--	0	0	--	1 (0.40%)	0	--
Pain	5 (5.95%)	1 (3.57%)	0.63	12 (14.29%)	0	0.034	3 (3.57%)	0	0.31	20 (7.94%)	0	0.0078
Grade 1	5 (5.95%)	1 (3.57%)	--	12 (14.29%)	0	--	3 (3.57%)	0	--	20 (7.94%)	0	--
Redness	4 (4.76%)	2 (7.14%)	0.63	0	0	1	3 (3.57%)	1 (3.57%)	1	7 (2.78%)	3 (3.57%)	0.72
Grade 1	3 (3.57%)	2 (7.14%)	--	0	0	--	3 (3.57%)	1 (3.57%)	--	6 (2.38%)	3 (3.57%)	--
Grade 2	1 (1.19%)	0	--	0	0	--	0	0	--	1 (0.40%)	0	--
Itches	1 (1.19%)	0	0.56	1 (1.19%)	0	0.56	0	0	1	2 (0.79%)	0	0.41
Grade 1	1 (1.19%)	0	--	1 (1.19%)	0	--	0	0	--	2 (0.79%)	0	--
Swelling	0	1 (3.57%)	0.082	0	0	1	0	0	1	0	1 (1.19%)	0.41
Grade 1	0	1 (3.57%)	--	0	0	--	0	0	--	0	1 (1.19%)	--
<b>Systemic adverse reactions whole vaccination procedure dose</b>												
Any	28 (33.33%)	0	0.0004	17 (20.24%)	1 (3.57%)	0.038	12 (14.29%)	9 (10.71%)	0.036	57 (22.62%)	10 (11.90%)	0.033
Grade 1	24 (28.57%)	0	--	17 (20.24%)	1 (3.57%)	--	9 (10.71%)	8 (28.57%)	--	50 (19.84%)	9 (10.71%)	--
Grade 2	4 (4.76%)	0	--	0	0	--	3 (3.57%)	1 (3.57%)	--	7 (2.78%)	1 (1.19%)	--
Fever	11 (13.10%)	0	0.044	9 (10.71%)	1 (3.57%)	0.25	6 (7.14%)	7 (0.25%)	0.011	26 (10.32%)	8 (9.52%)	0.83
Grade 1	9 (10.71%)	0	--	9 (10.71%)	1 (3.57%)	--	5 (5.95%)	7 (0.25%)	--	23 (9.13%)	8 (9.52%)	--
Grade 2	2 (2.38%)	0	--	0	0	--	1 (1.19%)	0	--	3 (1.20%)	0	--
Fatigue	4 (4.76%)	0	0.24	0	0	1	0	0	1	4 (1.59%)	0	0.24
Grade 1	3 (3.57%)	0	--	0	0	--	0	0	--	3 (1.20%)	0	--
Grade 2	1 (1.19%)	0	--	0	0	--	0	0	--	1 (0.40%)	0	--
Nausea	2 (2.18%)	0	0.41	0	0	1	2 (2.18%)	0	0.41	4 (1.59%)	0	0.24
Grade 1	2 (2.18%)	0	--	0	0	--	1 (1.19%)	0	--	3 (1.20%)	0	--
Grade 2	0	0	--	0	0	--	1 (1.19%)	0	--	1 (0.40%)	0	--
Cough	1 (1.19%)	0	0.56	3 (3.57%)	0	0.31	2 (2.18%)	1 (3.57%)	0.79	6 (2.38%)	1 (1.19%)	0.51
Grade 1	0	0	--	3 (3.57%)	0	--	1 (1.19%)	1 (3.57%)	--	4 (1.59%)	1 (1.19%)	--
Grade 2	1 (1.19%)	0	--	0	0	--	1 (1.19%)	0	--	2 (0.79%)	0	--
Dyspnoea	1 (1.19%)	0	0.56	0	0	1	0	0	1	1 (0.40%)	0	0.56
Grade 1	1 (1.19%)	0	--	0	0	--	0	0	--	1 (0.40%)	0	--
Muscle pain	4 (4.76%)	0	0.24	0	0	1	0	0	1	4 (1.59%)	0	0.41
Grade 1	4 (4.76%)	0	--	0	0	--	0	0	--	4 (1.59%)	0	--
Vomiting	2 (2.18%)	0	0.41	0	0	1	2 (2.18%)	0	0.41	4 (1.59%)	0	0.41
Grade 1	2 (2.18%)	0	--	0	0	--	2 (2.18%)	0	--	4 (1.59%)	0	--
Headache	2 (2.18%)	0	0.41	1 (1.19%)	0	0.56	0	1 (3.57%)	0.082	3 (1.20%)	0	0.31
Grade 1	2 (2.18%)	0	--	1 (1.19%)	0	--	0	1 (3.57%)	--	3 (1.20%)	1 (1.19%)	--
Dysphagia	1 (1.19%)	0	0.56	0	0	1	0	0	1	1 (0.40%)	0	0.56
Grade 1	1 (1.19%)	0	--	0	0	--	0	0	--	1 (0.40%)	0	--
Diarrhoea	0	0	1	4 (4.76%)	0	0.24	0	1 (3.57%)	0.082	4 (1.59%)	1 (1.19%)	0.79
Grade 1	0	0	--	4 (4.76%)	0	--	0	0	--	4 (1.59%)	0	--
Grade 2	0	0	--	0	0	--	0	1 (3.57%)	--	0	1 (1.19%)	--
<b>Overall adverse reactions after whole vaccination procedure</b>												
Any	38 (45.24%)	4 (14.29%)	0.0034	30 (3.57%)	1 (3.57%)	0.0010	18 (21.43%)	10 (35.71%)	0.13	86 (34.13%)	15 (17.86%)	0.0049
Grade 1	33 (39.29%)	4 (14.29%)	--	30 (3.57%)	1 (3.57%)	--	15 (17.86%)	9 (32.14%)	--	78 (30.95%)	14 (16.67%)	--
Grade 2	5 (5.95%)	0	--	0	0	--	3 (3.57%)	1 (3.57%)	--	8 (3.17%)	1 (1.19%)	--

Data are n (%). Any refers to all the participants with any grade adverse reactions or reactions. Adverse reactions and reactions were graded according to the scale issued by the China State Food and Drug Administration. Grade 1 is mild, grade 2 is moderate, and grade 3 is severe.

Table 5: Adverse reactions within 30 days after whole vaccination procedure for group aged 13-17 years



**Figure 2: Immunogenicity of BBIBP-CorV in participants aged 3-17 years**

(A) Titres in the different study groups measured by infectious SARS-CoV-2 neutralising assay. Circles show the individual neutralisation titres. Bars represent the geometric mean titres of neutralisation antibody. Error bars refer to the 95% CI. The negative in neutralisation antibody detection is represented as GMT=2. The seroconversion rates of participants aged 3-5 years (B), 6-12 years (C), and 13-17 years (D) were defined as an increase of at least four-times post-vaccination titre from baseline. The black dotted line shows the lower limit of the assay (values beyond the lower limit were set to 2). The blue and red dashed lines indicate the average GMT in 18-59 years and 60 years or older cohorts on day 42 (14th day post the second vaccination). HCS=human convalescent serum. \*Days of vaccination.

## Discusión

En este ensayo clínico de fase 1/2 de participantes menores de 18 años, el régimen de 3 dosis de 2 µg, 4 µg y 8 µg de la vacuna inactivada BBIBP-CorV tuvo un perfil seguridad aceptable, y fue capaz de provocar una respuesta humoral robusta contra el SARS-CoV-2.

Las reacciones adversas locales y sistémicas fueron en su mayoría de severidad leve a moderada. Las reacciones adversas ocurrieron predominantemente después de la primera dosis y mostraron similares frecuencias después de la primera vacunación en participantes de edad 3 a 17 años y participantes de 18 a 59 años o 60 años o mayores.<sup>5</sup>

Las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor y fiebre, que fueron transitorios o se resolvieron en pocos días.

Hubo tres cambios anormales en el recuento de glóbulos blancos de grado 3 en el grupo de vacunación, pero todos fueron clínicamente insignificantes.

Se informó un evento adverso no solicitado en el grupo de dosis de 2 µg, en la cohorte de 6 a 12 años, durante el estudio de fase 2. Este participante fue diagnosticado posteriormente como alérgico a varios alérgenos alimentarios, pero considerando que este evento adverso ocurrió el segundo día después de la segunda dosis de la vacuna, la registramos como un evento adverso posiblemente relacionado a la vacuna. Por lo tanto, en estudios futuros, se debe

prestar más atención a los vacunados con antecedentes de alergia, y se necesitan más datos de seguridad para los tratamientos clínicos o aplicaciones posteriores a la comercialización.

La vacuna inactivada BBIBP-CorV fue inmunogénica e indujo fuertes respuestas humorales, con una tasa de seroconversión del 100% en todos los grupos de vacunación. Al día 56 (28 días después de la segunda vacunación), el GMT de anticuerpos neutralizantes provocado por BBIBP-CorV varió de 105 · 3 a 180 · 2 en la cohorte de 3-5 años, 84 · 1 a 168 · 6 en la cohorte de 6 a 12 años, y 88 · 0 a 155 · 7 en la cohorte de 13 a 17 años, que fue similar al nivel de anticuerpos provocados por BBIBP-CorV en participantes adultos (**figura 2**).<sup>4</sup>

Encontramos una tasa de seroconversión más baja y menor título de anticuerpos neutralizantes el día 28 en la cohorte de 3 a 5 años, que el de otras cohortes de edad. La respuesta de anticuerpos más baja después de la primera vacunación también fue observada en la cohorte de 60 años o más en nuestro estudio anterior.<sup>4</sup>

Razonamos que la respuesta inferior de anticuerpos neutralizantes puede ser causada por falta de entrenamiento o atrofia del sistema inmunológico de los niños más pequeños (3-5 años) o personas mayores ( $\geq 60$  años).<sup>19</sup>

Un informe de un estudio de fase 1/2/3 de BNT162b2 ha demostrado su seguridad y eficacia al 100% en individuos de 12 a 25 años.<sup>9,13</sup> Otro candidato a vacuna de ARNm, ARNm-1273, se ha informado que es tolerada y tiene una eficacia contra el COVID-19 del 100%, comenzando 14 días después la segunda dosis, en niños de 12 a 17 años.<sup>14</sup> Los esfuerzos también se están haciendo para evaluar más a fondo la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las vacunas de ARNm (NCT04816643, NCT04649151 y NCT04796896) o una vacuna inactivada en la población menor de 12 años.<sup>15</sup>

Estos ensayos clínicos, junto con los nuestros, abordarán aún más la viabilidad de vacunas seguras y eficaces para prevenir la enfermedad en niños y adolescentes.

Existen varias limitaciones de nuestro ensayo clínico, incluyendo: una corta duración de seguimiento (84 días), el perfil seguridad, y la necesidad de un período de seguimiento más largo para evaluar la persistencia de los anticuerpos; los participantes tenían limitaciones raciales y diversidad étnica en comparación con la población en general; la inmunidad celular provocada por BBIBP-CorV, especialmente la respuesta de células T, no se evaluó (planificado para los estudios de seguimiento); la ausencia de datos para la eficacia de la protección cruzada de los anticuerpos neutralizantes provocados en la cohorte de edad 3-17 años frente a variantes de reciente aparición (por ejemplo, B.1.1.7<sup>20</sup> y B.1.617<sup>21</sup>); y si el anticuerpo neutralizante provocado por BBIBP-CorV podría inhibir la infección por SARS-CoV-2 en los cultivos celulares, pero la eficacia de la protección en personas más jóvenes de 18 años se desconoce. Aunque los estudios de fase 3 de 2 candidatos a vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (BBIBP-CorV y CoronaVac) han demostrado su eficacia en una población general de adultos,<sup>22-24</sup> un estudio de la eficacia de BBIBP-CorV en personas menores de 18 años es necesario. Se planea un estudio de fase 3 de puente inmunológico para poblaciones de 3 a 17 años y mayores de 18 años usando la dosis de 4  $\mu$ g, con un régimen de dos inyecciones separada por 21 días, además de datos adicionales de seguridad, inmunogenicidad y eficacia; el ensayo se realizará en los Emiratos Árabes Unidos. Adicionalmente, aunque incluimos HCS como control positivo interno en cada ensayo, todavía no había HCS estandarizado y autorizado por la OMS con una distribución universal de las características del donante (por ejemplo, gravedad de la enfermedad y momento de recolección).

En conclusión, encontramos que la vacuna COVID-19 inactivada BBIBP-CorV es tolerable e inmunogénica en los individuos de 3 a 17 años. Las respuestas humorales contra SARS-CoV-2 se produjeron después de la primera inoculación de la vacuna y se logró una seroconversión del 100% en todos los participantes para el día 56. Estos hallazgos apoyan la evaluación de esta vacuna candidata en ensayos de fase 3 con poblaciones de 3 a 17 años para conocer mejor su seguridad y eficacia de la protección contra el SARS-CoV-2.

## Referencias

---

- 1 Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**: 689–96.
- 2 Moghadas SM, Fitzpatrick MC, Shoukat A, Zhang K, Galvani AP. Identifying silent COVID-19 infections among children is critical for controlling the pandemic. *medRxiv* 2021; published online Jan 8. <https://doi.org/10.1101/2021.01.06.21249349> (preprint).
- 3 Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet* 2020; **395**: 1014–15.
- 4 Xia S, Zhang Y, Wang Y, 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 Infect Dis* 2021; **21**: 39–51.
- 5 Xia S, Duan K, Zhang Y, 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**: 951–60.
- 6 Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021; **21**: 181–92.
- 7 Richmond P, Hatchuel L, Dong M, et al. Safety and immunogenicity of S-Trimer (SCB-2019), a protein subunit vaccine candidate for COVID-19 in healthy adults: a phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021; **397**: 682–94.
- 8 Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1–2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med* 2020; **383**: 2320–32.
- 9 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021; **384**: 403–16.
- 10 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; **383**: 2603–15.
- 11 Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; **397**: 671–81.
- 12 Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, 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* 2021; **396**: 1979–93.
- 13 Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med* 2021; **385**: 239–50.

14 Moderna. Moderna announces TeenCOVE Study of its COVID-19 vaccine in adolescents meets primary endpoint and plans to submit data to regulators in early June. 2021. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-teencove-study-its-covid-19-vaccine> (accessed July 18, 2021).

15 Han B, Song Y, Li C, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021; **21**: 181–92.

16 Wang H, Zhang Y, Huang B, et al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. *Cell* 2020; **182**: 713–721.

17 National Medical Products Administration. 2019. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/373037.html> (accessed June 10, 2020).

18 Chinese National Medical Products Administration. Guideline for grading standards of adverse events in clinical trials of preventive vaccines. 2019. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20191231111901460.html> (accessed Aug 20, 2021).

19 Siegrist CA, Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat Rev Immunol* 2009; **9**: 185–94.

20 Davies NG, Abbott S, Barnard RC, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* 2021; **372**: eabg3055.

21 Cherian S, Potdar V, Jadhav S, et al. Convergent evolution of SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India. *bioRxiv* 2021; published online April 24. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.04.22.440932v1> (preprint).

22 Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet* 2021; **398**: 213–22.

23 Jara A, Undurraga EA, González C, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *N Engl J Med* 2021; published online July 7. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107715>.

24 Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, et al. Effect of 2 inactivated SARS-CoV-2 vaccines on symptomatic COVID-19 infection in adults: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; **326**: 35–45.

**Traducción:** Ramiro Heredia ([ramiroherediamd@gmail.com](mailto:ramiroherediamd@gmail.com))