

LHD/PCS/JCL/CTC/MMN/VCR/VSD/YHN

**ACTA N° 03/21**

**Tercera Sesión de la Comisión Asesora de Expertos para la Evaluación de Productos Nuevos, realizada el 27 de enero de 2021, a las 09:00 horas.**

**ASISTEN:**

**Q.F. Heriberto García**  
**Abg. Felipe Saavedra**  
**Q.F. Luz María Hederra**  
**Q.F. Patricia Carmona**  
**Q.F. Nicolás Gutiérrez**  
**Q.F. Verónica Vergara**  
**Q.F. José Crisóstomo**  
**B.Q. Abel Vásquez**  
**Q.F. Caroline Weinstein**  
**Dra. Cecilia González**  
**Q.F. Eliana Sánchez**  
**Dr. Jorge Gallardo**  
**Q.F. Jorge Fuentealba**

**Dr. Max Andresen**  
**Dr. Raúl Corrales**  
**Dra. Jaime Rodríguez**  
**Q.F. María Alejandra Rodríguez**  
**Q.F. Emilia Díaz**  
**Q.F. Felipe Reyes**  
**Q.F. María José Loza**  
**Q.F. Miguel Montenegro**  
**Q.F. Valentina Salas**  
**IBt. Cristina Troncoso Castillo**  
**Q.F. Víctor Cortés**  
**Q.F. Yanet Hechavarría**

**I. LA COMISIÓN RECOMIENDA APROBAR:**

**I.1. SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE USO EXCEPCIONAL POR URGENCIA SANITARIA (ART. 99°)**

**1. VACUNA COVID-19 SOLUCIÓN INYECTABLE (ChAdOx1-S, RECOMBINANTE)**, presentada por AstraZeneca S.A., para los efectos de su importación y venta en el país; fabricado como producto terminado por uno de los siguientes sitios: Catalent Anagni S.R.L, Italia y/o CP Pharmaceuticals Limited, Reino Unido y/o IDT Biologika GmbH, Alemania (referencia 111/21, del 06-01-2021).

**Principio activo:** AZD1222

**Clasificación terapéutica:** Vacuna

**Código ATC:** No asignado

**Indicación solicitada:** La vacuna COVID-19 AstraZeneca está indicada para la inmunización activa de personas a partir de 18 años, para la prevención de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

**Antecedentes:** Solicitud de autorización uso medicamento sin registro sanitario, art. 99° del Código Sanitario.

**Indicación que se propone aprobar:** Inmunización activa contra la enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 en personas a partir de 18 años.

**Informe de Seguridad y eficacia:** Informe externo

**Informe de Calidad:** Pendiente

**Procede PMR:** Sí

**Procede IPS simplificados mensuales:** Sí, al menos 6 meses.

**Folletos de información:** Los estudios concluyeron que la segunda dosis puede ser aplicada entre 4 a 12 semanas luego de la aplicación de la primera dosis. La comisión recomienda aplicar la segunda dosis después de 4 semanas (28 días) por temas logísticos y cumplimiento farmacoterapéutico de la población objetivo.

**Observaciones:** En forma unánime (12/12 votos), se recomienda aprobar la solicitud. En votación dividida, (6/12 votos) se recomendó la indicación entre 18 y 55 años, y (4/12 votos) la indicación en mayores de 18 años. Además, se propuso el seguimiento continuo de los resultados de seguridad y eficacia del estudio clínico fase III y la actualización de la información de calidad.

**Conclusión:** En base a los antecedentes que fueron evaluados y la presentación de distintos expertos respecto de la información disponible actualmente, se concluye en forma unánime que la solicitud amparada en el art. 99° del Código Sanitario presenta un balance beneficio/riesgo favorable.

## Desarrollo

- Inicio de transmisión vía streaming en página web institucional con palabras del Director (S) del ISP Q.F. Heriberto García. Saludo y presentación de cada uno de los miembros de la Comisión Asesora de Expertos para la Evaluación de Productos Nuevos. Se detalla que los temas a tratar son: marco legal y normativo, seguridad y eficacia, y Plan de Manejo de Riesgos (PMR) del producto.

- Presentación de la Q.F. Patricia Carmona, Jefa del Subdepartamento Autorizaciones y Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos del Departamento ANAMED.

Introduce el contexto de la evaluación de la solicitud amparada en el art. 99° del Código Sanitario y art. 21° del D.S. N° 3/2010. Se explica que las autorizaciones provisionales serán otorgadas hasta que se cubra la totalidad de la población que requiera el uso de las vacunas.

Se solicita la autorización de 6 millones de dosis, en viales multidosis. Cada dosis contiene  $5 \times 10^{10}$  partículas virales en 0,5 mL y cada vial es llenado con 4 o 5 mL (8 o 10 dosis).

La vacuna cuenta con autorización de uso provisional en Reino Unido, Argentina, México, El Salvador y República Dominicana. En la Unión Europea se encuentra en evaluación el registro condicional (por un año). Dado que la vacuna es fabricada en distintos sitios pertenecientes a la Unión Europea se cumple con lo estipulado en el art. 22° del D.S. N° 3/2010, además, el producto se encuentra en proceso de transferencia tecnológica para fabricación en Argentina y envasado en México, por lo que la autorización en estos países es de relevancia para la conformidad de los antecedentes legales en el momento en que se solicite la actualización de la cadena de fabricación del producto.

Se informa que en el país se encuentra autorizado un estudio clínico con el producto en evaluación.

Se presentó la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para toda la cadena de fabricación declarada. La certificación de las plantas fabricantes ha sido otorgada por autoridades de alta vigilancia sanitaria, por lo que no se requieren visitas inspectivas a los laboratorios.

En cuanto a las condiciones de almacenamiento, la vacuna debe ser almacenada entre 2-8°C (refrigerada), una vez abiertos los viales se puede mantener 6 horas a temperatura ambiente y hasta 48 horas en refrigeración.

La evaluación realizada es multidisciplinaria. Se determinará durante la sesión el balance beneficio/riesgo del uso de la vacuna previo a su registro sanitario.

- Presentación del Dr. Jorge Fuentealba en representación de la Sociedad de Farmacología de Chile, respecto al informe de la evaluación.

### Información pre-clínica:

Los estudios toxicológicos demostraron que la vacuna fue bien tolerada y además se generaron anticuerpos contra la proteína S.

Se demostró seguridad en relación a efectos sobre la reproducción, fertilidad y acción teratogénica, en periodo fetal y embrionario.

Las pruebas de inmunogenicidad, demostraron que una inmunización de refuerzo mejora la respuesta a los títulos de anticuerpos.

Respecto de tolerancia local, se observó inflamación en zonas adyacentes a la zona de administración. Se produjo edema subcutáneo mínimo, con resolución a corto plazo (aproximadamente a las 48 horas).

Se concluye que la formulación es segura, obteniendo la respuesta inmunológica deseada en los modelos experimentales estudiados, sin impacto en la fertilidad como tampoco en el proceso embrionario y postnatal.

#### Información clínica:

Existen 9 ensayos clínicos en curso.

De los estudios Fase I/II presentados, un estudio realizado en Inglaterra incluyó sujetos entre 18 y 55 años, y utilizó como control una vacuna meningocócica. Otro estudio fue realizado en Sudáfrica e incluyó sujetos que viven en contacto, con o sin positividad para VIH, entre 18 y 65 años.

En los ensayos Fase III, se detalla un ensayo que incluyó, en subgrupos, a sujetos de 56 años o más, y a sujetos positivos para VIH. Los controles se realizaron con la vacuna meningocócica.

El ensayo que permitió establecer la dosis, consideró una cohorte con dosis baja ( $2,5 \times 10^{10}$ ). En el grupo entre 56 y 69 años se compararon los esquemas de dosis única y dos dosis, versus control. Se evaluó la dosis estándar en grupos similares. Los eventos adversos observados a nivel local fueron enrojecimiento, hinchazón, sensibilidad y endurecimiento. En las distintas poblaciones las reacciones adversas más frecuentes fueron leves (dolor y sensibilidad en la zona de administración), similar a lo que ocurre con otras vacunas. La frecuencia de estos eventos fue menor en la población mayor a 70 años, por lo tanto, es bien tolerada en adultos mayores. Otro estudio realizado en Brasil incluyó sujetos mayores a 18 años, principalmente personal sanitario, cuyo reporte está programado para 2022.

Se concluye un balance beneficio/riesgo favorable, destacando una eficacia del 70,42%, a periodos mayores a los 15 días después de la segunda dosis.

#### Recomendación de la Sociedad:

Se propone aprobar la indicación en adultos a partir de los 18 años, incluidos adultos mayores a partir de los 65 años y en aquellos con comorbilidades, considerando la evaluación de calidad como prerrequisito.

Se recomienda contar con:

- Programa especial de farmacovigilancia.
- Folleto de información médica completo.
- Informativo detallado dirigido al usuario final, que contenga el plan de manejo y de la cadena de frío.
- Reporte detallado a la completitud de los estudios clínicos.
- Información consistente con la procedencia de la vacuna (Reino Unido y Bélgica), usada en los estudios clínicos expuestos.

- Presentación de la QF. Caroline Weinstein, en representación de consenso unánime de los expertos externos de la Comisión de Evaluación de Productos Nuevos del Departamento ANAMED.

Explica el mecanismo de la vacuna y detalla los estudios considerados en la evaluación.

Estudios preclínicos: Los modelos de experimentación con ratones, hurones, conejos y cerdos permitieron definir que existe inmunidad y la necesidad de la dosis de refuerzo. Los estudios con macacos permitieron determinar que no existía VAED (enfermedad potenciada asociada a la vacunación). No se observó toxicidad reproductiva y del desarrollo en ratones, tampoco eventos preocupantes de toxicidad general, cardiovascular o respiratoria. El estudio de biodistribución demostró que el virus no es replicativo.

#### Estudios clínicos:

La Fase I tenía como objetivo determinar una dosis única, sin embargo, se concluyó la necesidad de la dosis de refuerzo, tras evidenciar un título máximo de anticuerpos a los 28 días, que se mantenía a los 56 días, pero con valores más altos en sujetos que recibieron una segunda dosis.

Un análisis intermedio de los ensayos Fase II/III, en Brasil, Reino Unido y Sudáfrica, consideró un 87% de sujetos entre 18-55 años. Los esquemas de inmunización fueron distintos entre los estudios, la segunda dosis se realizó en un intervalo de 4 a 12 semanas.

La seguridad de la vacuna se evaluó en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis, con resultados comparables entre la vacuna y el comparador. Se reportó

mielitis transversa, 1 caso para el grupo comparador y 2 casos en el grupo vacunado. Los eventos adversos en general fueron comunes a los esperados en vacunas: dolor en el sitio de inyección, dolor de cabeza, mialgia y fatiga.

En cuanto a la eficacia se detalla el análisis para pacientes que recibieron la dosis de refuerzo, desglosado por rango etario. En total, los sujetos mayores de 55 años corresponden al 12,1%, dada la baja casuística, los investigadores concluyen que no es posible asegurar eficacia en adultos mayores de 55 años.

Se destaca que se obtuvo resultados comparables entre los ensayos realizados en Reino Unido y Brasil, donde la eficacia promedio fue aproximadamente 70% (a dosis estándar 63% eficacia en Reino Unido y 64% en Brasil). Por otra parte, se evidenció una tasa de efectos adversos similares al comparador. En general, el diseño de los estudios permite el análisis común, la evaluación de seguridad amplia y comparabilidad de los resultados. Entre las debilidades del estudio se menciona el bajo porcentaje de adultos mayores de 70 años y personas con comorbilidades que fueron incluidos, por lo que no es posible concluir eficacia en estos grupos.

#### Recomendación de los expertos

Aprobar lo solicitado, en adultos entre 18 y 55 años, en ausencia de estados febriles.

- La vacuna se puede administrar en individuos que hayan tenido infección previa con SARS-COV-2.
- Se recomienda un esquema de inmunización de 2 dosis en un intervalo de 4 a 12 semanas.

#### Resumen de riesgo y seguridad:

- Riesgo potencialmente importante: Condiciones neurológicas inmunomediadas.
- Información no conocida aún: Uso en mujeres lactantes, pacientes con inmunodeficiencia severa, con enfermedad severa y/o inmanejables, uso en conjunto con otras vacunas y en menores de 18 años.
- Contraindicaciones: Hipersensibilidad severa, enfermedad hemorrágica para significativa.
- No es posible concluir respecto de poblaciones no incluidas: embarazadas, lactancia, inmunodeprimidos, polimorfismos significativos, falla hepática, renal o enfermedad cardiovascular descompensada.

#### Se recomienda:

- Solicitar PMR e IPS, y realizar cuestionarios online de efectos adversos.
- Mantener las precauciones de almacenamiento.
- Recordar que la vacuna no es intercambiable y no se debe administrar en pacientes que hayan recibido otra vacuna
- Solicitar un informe periódico de la eficacia, al momento de completar el sistema de epivigilia
- Observación de los pacientes 15 o 30 minutos post administración de la vacuna

- Presentación de la Q.F. Verónica Vergara, Jefa (S) del Subdepartamento de Farmacovigilancia, respecto al Plan de Manejo de Riesgo (PMR) presentado por el solicitante.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, fatiga, mialgia, malestar, pirexia, escalofríos, artralgia, y náuseas, de severidad leve a moderada, que se resolvieron a los pocos días de la vacunación. En comparación con la primera dosis, las reacciones adversas notificadas después de la segunda dosis fueron más leves y menos frecuentes. Se reportó una reacción de mielitis transversa no relacionada con la vacunación.

No se identificaron riesgos importantes, hay riesgos potenciales, teóricos, importantes que no se han detectado en el marco de los estudios clínicos a la fecha (reacciones neurológicas inmunomediadas).

Se concluye que no hay problemas de seguridad relevantes que impidan la autorización. El PMR presentado es aceptable y aplicable en contexto del uso de emergencia, por lo que permite garantizar y evaluar de forma continua el balance beneficio/riesgo de la vacuna.

Se recalca que la farmacovigilancia es una actividad conjunta y se recuerdan las estrategias de notificación.

**Recomendación:**

En caso de autorizar la vacuna se debe solicitar implementación de PMR e informes simplificados mensuales de seguridad, por al menos 6 meses.

- Receso de la transmisión vía streaming en página web [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)

**Votación**

Nº	Integrante de la comisión	Voto	Observaciones
1	Q.F. Caroline Weinstein Comisión Asesora de Expertos para la Evaluación de Productos Nuevos, Departamento ANAMED	Aprobar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunización entre 18 y 55 años</li> <li>• Esquema de 0-28 días</li> <li>• Condicionado a la satisfacción del informe de calidad</li> </ul>
2	Dra. Cecilia González Jefa Departamento de Inmunizaciones, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud	Aprobar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunización entre 18 y 55 años</li> <li>• Esquema de 0-28 días</li> <li>• Requisitos de farmacovigilancia</li> </ul>
3	Dr. Jorge Gallardo Comisión Asesora de Expertos para la Evaluación de Productos Nuevos, Departamento ANAMED	Aprobar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunización entre 18 y 55 años</li> </ul>
4	Dr. Raúl Corrales Comisión Asesora de Expertos para la Evaluación de Productos Nuevos, Departamento ANAMED	Aprobar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunización en mayores de 18 años, precaución en mayores de 55 años</li> <li>• Dosis estándar</li> <li>• Esquema de 0-28 días</li> <li>• Requerimientos de farmacovigilancia</li> </ul>
5	B.Q. Abel Vásquez Jefe Sección de Biotecnología, Subdepartamento Innovación, Desarrollo, Transferencia tecnológica y ETESA	Aprobar	
6	Q.F. Nicolás Gutiérrez Jefe Sección Estudios Clínicos, Subdepartamento Autorizaciones y Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos, Departamento ANAMED	Aprobar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunización en mayores de 18 años</li> <li>• Dosis estándar</li> <li>• Esquema de 0-28 días</li> <li>• Actualizar información de calidad de los sitios de fabricación</li> <li>• Actualizar PMR</li> </ul>
7	Dr. Jaime Rodríguez Comité Asesor en vacunas e inmunizaciones, Ministerio de Salud	Aprobar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunización entre 18 y 55 años</li> </ul>
8	Q.F. Eliana Sánchez Comisión Asesora de Expertos para la Evaluación de Productos Nuevos, Departamento ANAMED	Aprobar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunización entre 18 y 55 años</li> <li>• Dosis estándar</li> <li>• Esquema de 0-28 días</li> <li>• Requisitos de farmacovigilancia</li> </ul>

9	Dr. Max Andresen Comisión Asesora de Expertos para la Evaluación de Productos Nuevos, Departamento ANAMED	Aprobar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunización entre 18 y 55 años</li> <li>• Población inmunocompetente</li> <li>• Dosis estándar</li> <li>• Esquema de 0-28 días</li> </ul>
10	Q.F. Verónica Vergara Jefa (S) Subdepartamento Farmacovigilancia, Departamento ANAMED	Aprobar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunización en mayores de 18 años, precaución en mayores de 55 años.</li> <li>• Requisitos de farmacovigilancia</li> </ul>
11	Q.F. Luz María Hederra Jefa (S) Departamento ANAMED	Aprobar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunización en mayores de 18 años</li> <li>• Dosis estándar</li> <li>• Esquema de 0-28 días</li> <li>• Completar información en población adulta inmunocompetente, con o sin comorbilidades</li> </ul>
12	Q.F. Patricia Carmona Jefa Subdepartamento Autorizaciones y Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos, Departamento ANAMED	Aprobar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis estándar</li> <li>• Esquema de 0-28 días</li> <li>• Para el producto fabricado en Europa</li> <li>• Mantener el envío de información de producción para todas las cadenas logísticas</li> </ul>

Cierre de la sesión por el Director (S) del ISP Q.F. Heriberto García, autorizando el uso de la vacuna a partir de los 18 años. Indica a los miembros asistentes de la Comisión Asesora de Expertos que la decisión se encuentra avalada en los datos expuestos por la Sociedad de Farmacología de Chile y en la indicación autorizada en otras Autoridades Regulatorias, como la MHRA en Reino Unido; y que, las razones epidemiológicas y de salud pública sustentan un balance beneficio/riesgo favorable del uso de la vacuna en adultos mayores, siendo segura en este grupo etario.