JRS/PCS/APS/FME/FRC/VSD

**ACTA N° 05/21**

**Quinta Sesión de la Comisión Asesora de Expertos para la Evaluación de Productos Nuevos, realizada el 07 de abril de 2021, a las 09:00 horas.**

**ASISTEN:**

**Q.F. Heriberto García**
**Q.F. Juan Roldán**
**Q.F. Patricia Carmona**
**Q.F. Andrea Pando**
**Q.F. Patricio Reyes**
**Q.F. Nicolás Gutiérrez**
**Q.F. Verónica Vergara**
**Q.F. María Alejandra Rodríguez**
**B.Q. Abel Vásquez**
**Q.F. Caroline Weinstein**
**Dra. Cecilia González**
**E.U. Daniela Espinoza**
**Q.F. Eliana Sánchez**
**Dr. Jaime Rodríguez**
**B.Q. Javier Bravo**
**Dr. Jorge Gallardo**
**Dra. María Teresa Valenzuela**
**Dr. Max Andresen**
**Dr. Raúl Corrales**
**Q.F. José Crisóstomo**
**Q.F. Yanet Hechavarría**
**Q.F. Emilia Díaz**
**Q.F. Fabiola Muñoz**
**Q.F. Felipe Reyes**
**B.Q. Felipe Sepúlveda**
**Q.F. Loreto Liebner**
**Q.F. María José Loza**
**Q.F. Miguel Montenegro**
**Q.F. Valentina Salas**

## I. LA COMISIÓN RECOMIENDA APROBAR:

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

**1. CONVIDECIA SUSPENSIÓN INYECTABLE (Vacuna COVID-19 Ad5.nCoV recombinante),** presentada por Laboratorios Saval S.A., para los efectos de su importación y venta en el país, fabricado y procedente de CanSino Biologics Inc., Tianjin, China y/o Drugmex, S.A.P.I de C.V., Querétaro, México (referencia 1702/21 fecha de ingreso 11 marzo de 2021).

**Principio activo:** Vector adenovirus tipo 5 (Ad5-nCoV), recombinante
**Clasificación terapéutica:** Vacuna
**Código ATC:** No asignado
**Indicaciones solicitadas:** Convidecia está indicada para la prevención de la enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2, a través de la inmunización activa, en personas mayores de 18 años.
**Antecedentes:** Solicitud de autorización de importación y uso excepcional por urgencia sanitaria art. 99°.
**Indicaciones que se propone aprobar:** Inmunización activa contra la enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 en personas a partir de 18 y hasta los 60 años de edad.
**Informe de Seguridad y eficacia:** Informe externo
**Informe de Calidad:** Pendiente
**Procede PMR:** Sí
**Procede IPS simplificados mensuales:** Sí
**Folletos de información:** Según literatura.
**Observaciones:** En forma mayoritaria (10/13 votos) se recomienda aprobar la

solicitud en sujetos entre 18 y 60 años de edad, indicando que el solicitante deberá aportar al Instituto los resultados posteriores de eficacia y seguridad, particularmente en adultos mayores de 55 años, además de los resultados del seguimiento de los casos después de los 28 días, desde la inmunización.
2/13 votos recomiendan rechazar la solicitud, (1/2 voto) debido a la necesidad de completar información respecto a la calidad del producto, (1/2 voto) a deficiencias en el diseño del estudio, y a que no es posible asegurar la eficacia en personas con enfermedades concomitantes, en personas mayores de 55 años, y en un tiempo de 52 semanas posterior a la inoculación.
1/13 votos se abstiene, debido a la falta de información de calidad, a la falta del reporte de seguimiento posterior a los 28 días en todas las fases y una ventana muy amplia para el seguimiento de PCR+ en el estudio fase III.
**Conclusión:** En base a los antecedentes que fueron evaluados y la presentación de distintos expertos respecto de la información disponible actualmente, es que se concluye en forma mayoritaria, que la solicitud amparada en el art. 99° del Código Sanitario, presenta un balance beneficio/riesgo favorable y considerando la urgencia sanitaria, se recomienda autorizar la solicitud bajo las restricciones mencionadas.

**Desarrollo**

- Inicio de transmisión vía streaming en página web institucional, con palabras de introducción del Director (S) del ISP, Q.F. Heriberto García, y presentación de cada uno de los miembros de la sesión de la Comisión Asesora de Expertos para la Evaluación de Productos Nuevos.

- Presentación de la Q.F. Patricia Carmona, Jefa del Subdepartamento Autorizaciones y Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos, Departamento ANAMED. Describe los requisitos para la autorización de uso de emergencia, detallando las condiciones que se deben cumplir para ésta. Se describen los antecedentes de la solicitud, tales como, solicitante, procedente, cantidad a importar, vía de administración y países en los que se encuentra autorizado su uso en forma provisional: China, México, Hungría y Pakistán.
En la sesión se realizará la evaluación del balance beneficio/riesgo, la información de farmacovigilancia, la población objetivo, entre otros.

- Presentación de Q.F. José Crisóstomo, profesional evaluador de la Sección de Registro de Productos Biológicos. Da a conocer a la población información respecto de las vacunas que han sido autorizadas para uso de emergencia. Se resumen los tipos de vacunas que existen (atenuadas, inactivadas, toxoides, subunitarias/conjugadas y de material genético). Se explica el mecanismo de acción de las vacunas formuladas con adenovirus y se describen las características generales de la vacuna presentada.

- Presentación del B.Q. Javier Bravo, en representación de la Sociedad de Farmacología de Chile, respecto al informe de la evaluación.

<u>Información pre-clínica</u>: Estudios de toxicidad dosis única, dosis repetida y de inmunotoxicidad. En el estudio de dosis única en ratas, no se observan cambios relacionados con la administración de la vacuna, con dosis máxima de tolerancia (MTD) superior o igual a 0,5 x10^10 pv/dosis/animal se observan anticuerpos IgG específicos contra el vector de adenovirus y el antígeno S, en todos los animales dos semanas después de la administración.
Estudios de dosis repetidas en monos cynomolgus, con un régimen de una vez a la semana, durante 2 semanas, seguidas de un periodo de recuperación de 2 semanas, donde no se desarrolló inmunotoxicidad y si bien, hubo algunas alteraciones, estos se recuperaron 2 semanas después de la administración.
La dosis sin nivel de efecto adverso observado en este estudio fue de 3 dosis/animal (5x10^10 vp/dosis).

Se concluye, que, en ratas a dosis única o repetida, no se generaron dosis tóxicas sistémicas y tampoco en los estudios de toxicidad de dosis repetidas efectuadas en los monos cynomolgus.

Información clínica:
**Estudio fase I:** Unicéntrico, abierto, efectuado en adultos sanos de 18 a 60 años, cuyo objetivo primario fue evaluar la tolerabilidad, seguridad e inmunogenicidad preliminar de la nueva vacuna. El objetivo secundario fue evaluar la respuesta inmune en adultos sanos de 18 a 60 años.
El estudio fue efectuado en 108 sujetos, divididos en tres grupos aleatorizados, cada uno de 36 sujetos, dosis baja ("LD" de 5x10^10 vp/vial), dosis media ("MD" de 5x10^10 vp/2 viales y dosis alta. ("HD" de 5x10^10 vp/3 viales)
En general, los resultados muestran que la vacuna presenta una seguridad clínicamente tolerable, hay reacciones adversas frecuentes como fiebre, fatiga, dolores de cabeza y fatiga muscular, sin diferencias significativas en todos los grupos tratados; la mayoría son de carácter leve a moderado, y hay más reactogenicidad en las dosis más altas de la vacuna.
Se indujo la inmunidad humoral y celular catorce días después de la vacunación y este resultado es mejor a los 28 días.
Se sugiere que la dosis media sería la óptima a utilizar para la vacuna COVID-19 Ad5.nCoV.

**Estudio Fase II:** Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en voluntarios sanos, para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de una sola aplicación en adultos sanos mayores de 18 años.
Se aplicó 1 dosis de vacuna por vía IM en la parte superior del brazo.
Se inscribieron 508 sujetos en los grupos estudiados: LD (129 sujetos), MD (253 sujetos) y placebo (2 viales, 0 vp/persona, 126 sujetos).
La inmunidad humoral se presenta a los 14 días luego de la administración y aumenta a los 28 días. La inmunidad celular, se observa a los 28 días después de la vacunación.
Se concluye que la vacuna presenta un buen perfil de seguridad a LD y MD.

**Estudio Fase III:** Multicéntrico (Pakistán, México, Chile, Argentina y Rusia), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de diseño adaptativo, para evaluar eficacia y seguridad e inmunogenicidad.
Se estudia la dosis LD, en sujetos mayores de 18 años, sin límite superior. Se dividieron 4 cohortes, una de ellas midió la eficacia tradicional, que contempla todos los sujetos incluidos.
El objetivo principal es la eficacia del AD5-NCov en la prevención de covid-19 confirmado virológicamente (PCR positivo), 28 días a 52 semanas después de la vacunación, independientemente de la gravedad.
Los resultados proceden de los datos obtenidos con fecha 7 febrero de 2021. De los 17994 sujetos observados en el estudio y a los cuales, se les aplicó sólo 1 dosis (9011 con vacuna y 8983 con placebo), 101 presentaron PCR positivo (75 sujetos del grupo placebo y 26 del grupo que se le administró la vacuna en estudio). 80 casos ocurrieron en sujetos menores de 55 años y 21 casos eran sujetos mayores de 55 años.
Se observó una eficacia del 65,7%, lo cual es mayor al requisito mínimo, de al menos 50%, requerido por la OMS. La ocurrencia de eventos adversos serios fue de un 0,06% y ninguno, se consideró relacionado con el producto en estudio.

Recomendación de la Sociedad: Aprobar la solicitud, ya que la vacuna es segura y presenta una buena inmunogenicidad sólo con la administración de 1 dosis, en población de 18 a 60 años, además tiene la ventaja de que se almacena entre 2-8°C.

- Presentación de la E.U. Daniela Espinoza, del Departamento de Inmunizaciones del Ministerio de Salud, encargada de los Errores Programáticos (EPRO), acerca de la vigilancia de los EPRO en los procesos de vacunación.

Se definen los EPRO como eventos relacionados con los aspectos operativos de la vacunación, son ocasionados por error humano, en cualquier punto del proceso.

La notificación puede ser realizada por todos los niveles ejecutores, a través del sistema disponible en: http://esavi.minsal.cl.
El seguimiento se realiza a través de tres niveles:

- Nivel ejecutor a nivel local, centros de salud: Notificación, seguimiento, elaborar un plan de mejoras y ejecutarlas, realizar cierre de los casos.
- Nivel intermedio, Seremi-Servicio de Salud: Seguimiento de las notificaciones, supervisión mejoras, vigilancia y seguimiento del cierre de casos, entrega de indicaciones para EPRO detectados.
- Nivel central, MINSAL: Elaboración de documentos técnicos, revisiones documentales, acompañamiento.

La vigilancia activa es realizada en un trabajo en conjunto con DEIS-PNI y con todos los niveles de notificación.
Se muestran ejemplos de manejo de EPRO a nivel local, la revisión de puntos críticos e indicaciones generales.
Se recalca la importancia de la notificación y prevención de los EPRO.

- Presentación de la Dra. María Teresa Valenzuela, Asesora de la Dirección del Instituto de Salud Pública, sobre las fases clínicas estudiadas.

**Fase I:** Se ensayaron 3 tipos de dosis (baja, media y alta). Las reacciones adversas en su mayoría fueron grado 1 y 2, en los primeros 6 días, siendo el efecto local más frecuente el dolor en el sitio de inyección. Las reacciones sistémicas más frecuentes fueron fiebre, fatiga y dolores musculares. Las reacciones grado 3 fueron autolimitadas, resolviéndose entre 72-96 horas.
Para la respuesta inmune humoral se vio la tasa de seroconversión GMT, GMI. Un alto nivel de anticuerpos Ad5 puede debilitar el rol de los anticuerpos neutralizantes, después de la vacunación. La respuesta celular también se ve afectada por la presencia de Ad5 > 200.
Se concluye que la vacuna es segura e inmunogénica en adultos sanos y las reacciones adversas son similares a las generadas por otras vacunas de plataforma Ad5.
**Fase II:** Se evaluó la dosis baja y mediana.
**Fase III:** Se estudia la dosis baja (1 jeringa $5x10^{10}$ pv/persona), en sujetos mayores de 18 años, sin límite superior. El estudio se realiza en Pakistán, México, Chile, Argentina y Rusia. Se dividieron 4 cohortes, una de ellas midió la eficacia tradicional, que contempla todos los sujetos incluídos.
Como objetivo primario se evaluó la prevención de las infecciones, confirmadas mediante PCR +, a los 28 días y a las 52 semanas después de la inmunización. La estimación puntual de la eficacia de la vacuna arrojó un 65,7%, superior al 50% indicado en el perfil de producto objetivo de la OMS.
Se concluye que la vacuna demostró ser tolerable e inmunogénica a los 28 días después de la inmunización.

Recomendación:
Considerando que con una sola dosis de la vacuna se alcanza un 65,7% de eficacia y se superan los valores propuestos por la OMS, la vacuna podría ser un aporte importante para alcanzar una mayor cobertura en el proceso de vacunación, en el menor tiempo posible.

- Presentación de la Q.F. Verónica Vergara, Jefa (S) del Subdepartamento de Farmacovigilancia. Se revisó el perfil de seguridad de la vacuna. Hasta la fecha del reporte entregado se han observado reacciones adversas locales, como dolor en el sitio de inyección, hinchazón y enrojecimiento. También se observaron reacciones sistémicas como fiebre, cefalea, fatiga, náuseas y diarrea. A la fecha del reporte interino, ningún efecto adverso serio estaba relacionado con la vacuna.
Se mencionan las contradicciones presentadas por el titular, que incluyen antecedentes de reacciones alérgicas o anafilácticas, personas con epilepsia no controlada, embarazo y lactancia.
Si bien el PMR no es requisito para el artículo 99°, este documento fue presentado en forma voluntaria por el solicitante.

Recomendación:
En caso de autorizar la vacuna se debe solicitar PMR, IPS, ESAVI e informes simplificados mensuales de seguridad, por 6 meses.

- Receso de la transmisión vía streaming en página web www.ispch.cl

**Votación**

| N° | Integrante de la comisión | Voto | Observaciones |
|---|---|---|---|
| 1 | Dra. Cecilia González<br>Jefa Departamento de Inmunizaciones, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud | Aprobar | • Rango etario 18 - 60 años |
| 2 | Dr. Jaime Rodríguez<br>Comité Asesor en vacunas e inmunizaciones, Ministerio de Salud | Aprobar | • Rango etario 18 - 60 años |
| 3 | Dr. Max Andresen<br>Comisión Asesora de Expertos para la Evaluación de Productos Nuevos, Departamento ANAMED | Aprobar con observaciones | • Evaluar la capacidad inmunogénica a los 5 meses.<br>• Indicar número de PCR + en pacientes asintomáticos en vacunados.<br>• Presencia de anticuerpos antiadenovirus luego de la segunda dosis. |
| 4 | B.Q. Abel Vásquez<br>Jefe Sección de Biotecnología, Subdepartamento Innovación, Desarrollo, Transferencia tecnológica y ETESA. | Aprobar | Sin observaciones para la aprobación. |
| 5 | Dr. Raúl Corrales<br>Comisión Asesora de Expertos para la Evaluación de Productos Nuevos, Departamento ANAMED | Aprobar con observaciones | • Solicitar mayor información sobre seguimiento de respuesta posterior a 28 días.<br>• Solicitar información respecto de la duración de la respuesta inmune, para evaluar la necesidad de una 2da dosis.<br>• Farmacovigilancia: PMR e Informes de Seguridad Periódicos Mensuales. |
| 6 | Q.F. Caroline Weinstein<br>Comisión Asesora de Expertos para la Evaluación de Productos Nuevos, Departamento ANAMED | Rechazar | • Se deben aclarar aspectos de calidad. |
| 7 | Dr. Jorge Gallardo<br>Comisión Asesora de Expertos para la Evaluación de Productos Nuevos, Departamento ANAMED | Rechazar | • Poca claridad respecto a la calidad de los datos, debido al diseño del estudio:<br>- Evaluaciones por teléfono en periodos largos.<br>-De los 18.000 sujetos, 12.000 fueron evaluados en Pakistán.<br>- El examen PCR no tiene validación central.<br>• La eficacia cae al 50 % al extrapolar los datos.<br>• No es posible asegurar eficacia en mayores de 55 años.<br>• No se hace mención a pacientes con enfermedades concomitantes.<br>• No se puede asegurar eficacia a las 52 semanas. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 8 | Dra. María Teresa Valenzuela<br>Asesora de la Dirección del Instituto de Salud Pública | Aprobar | • Inmunización hasta los 60 años. |
| 9 | Q.F. Eliana Sánchez<br>Comisión Asesora de Expertos para la Evaluación de Productos Nuevos, Departamento ANAMED | Abstención | • Falta del reporte de seguimiento de la inmunogenicidad posterior a los 28 días en todas las fases.<br>• El protocolo del estudio Clínico fase III permite una ventana muy amplia para el seguimiento de PCR+ entre 28 días y 6 meses (24 semanas), lo que impide tomar medidas correctivas de incorporar una segunda dosis, si fuera necesario. Se<br>• Se sugiere incorporar enmienda, en este sentido, al estudio clínico que se lleva a cabo en nuestro territorio.<br>• Se debe tener el informe de calidad aprobado. |
| 10 | Q.F. Nicolás Gutiérrez<br>Jefe Sección Estudios Clínicos, Subdepartamento Autorizaciones y Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos, Departamento ANAMED | Aprobar | • Solicitar resultados de seguimiento de casos después de los 28 días y datos de inmunogenicidad del estudio clínico fase III, para observar la duración de la respuesta inmune proporcionada por la vacuna.<br>• Solicitar actualización del PMR. |
| 11 | Q.F. Verónica Vergara<br>Jefa (S) Subdepartamento Farmacovigilancia, Departamento ANAMED | Aprobar | • Rango etario 18 y 65 años<br>• Solicitar mayor información del seguimiento de pacientes, incluyendo datos de inmunogenicidad, resultados de eficacia y seguridad de los estudios clínicos fase III.<br>• Solicitar PMR actualizado.<br>• Solicitar informes periódicos de seguridad simplificados mensuales.<br>• Solicitar reporte de ESAVI. |
| 12 | Q.F. Patricia Carmona<br>Jefa Subdepartamento Autorizaciones y Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos, Departamento ANAMED | Aprobar | • Solicitar actualización de información de calidad en cuanto a los controles críticos. |
| 13 | Juan Roldán Saelzer<br>Jefe (S) Departamento ANAMED | Aprobar | Rango etario 18 - 60 años |

Cierre de la sesión por el Director (S) del ISP Q.F. Heriberto García, autorizando el uso de la vacuna hasta los 60 años. El laboratorio deberá completar los antecedentes de calidad pendientes e información respecto del seguimiento de las personas vacunadas, para evaluar la duración de la inmunidad. Recalca la importancia de estudiar la eficacia de una sola dosis o la necesidad posterior de dosis de refuerzo, lo anterior concuerda con los esquemas autorizados para distintas vacunas, que requieren de dosis de refuerzo.
Considerando el uso de emergencia, el balance beneficio/riesgo es favorable, por lo que se aprueba la solicitud.