



ORD. A 111 N°

3936

ID 1943

ANT. : Oficio N°273-2023 de fecha 04.07.2023 de la Comisión de Salud de la Cámara de Diputadas y Diputados, Ord. A 111 N°2505 de fecha 03.07.2023 y Ord. A 111 N°2766 de fecha 18.07.2023 del Ministerio de Salud.

MAT. : Informa sobre el estado de la respuesta a los Oficios N°151 y N°152 de la Comisión de Salud de la Cámara de Diputadas y Diputados.

Santiago,

27 SEP 2023

DE : SRA. MINISTRA DE SALUD
A : H. PRESIDENTA DE LA COMISIÓN DE SALUD DE LA CÁMARA DE DIPUTADAS Y DIPUTADOS.

Junto con saludar, hemos recibido el documento señalado en el antecedente, mediante el cual solicita que se le informe sobre el estado de la respuesta a los Oficios N°151 y N°152 de la Comisión de Salud de la Cámara de Diputadas y Diputados.

Al respecto, comunico a usted que este Ministerio dio respuesta a ambas presentaciones, mediante los siguientes documentos adjuntos:

- ORD. A 111 N°2505 de 03 de julio de 2023, que responde el Oficio N°151-2022.
- ORD. A 111 N°2766 de 18 de julio de 2023, que responde el Oficio N°152-2022.

A la espera de haber cumplido el requerimiento de su solicitud,

Se despide afectuosamente,



DRA. XIMENA AGUILERA SANHUEZA
MINISTRA DE SALUD

Jefatura Gabinete Ministra			250523
Asesor Legislativo Ministerial	JMN		18/8/23
Jefatura Unidad OIRS	lced		1809-23

Documento elaborado por OIRS MINSAL con fecha 11.08.2023.

CTC/LSL

Distribución:

- Gabinete Ministra de Salud.
- Unidad de Atención a las Personas.
- Oficina de Partes.



ORD. A 111 N°

2505

ID 1110

ANT. : Oficio N°151-2022 de fecha 15.12.2022 de la Comisión de Salud de la Cámara de Diputadas y Diputados y Ord. N°057 de fecha 25.01.2023 del ISP.

MAT. : Informa, entre otras materias, sobre los argumentos científicos y médicos que sustentaron la autorización de las vacunas bivalentes.

Santiago, - 3 JUL 2023

DE : SRA. MINISTRA DE SALUD
A : H. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE SALUD DE LA CÁMARA DE DIPUTADAS Y DIPUTADOS

Junto con saludar, hemos recibido el documento señalado en el antecedente, mediante el cual solicita se le informe, entre otras materias, sobre los argumentos científicos y médicos que sustentaron la autorización de las vacunas bivalentes.

Al respecto, comunico a usted lo siguiente:

- a) *Cuáles fueron los argumentos científicos y médicos que sustentaron la autorización de las vacunas bivalentes, teniendo en consideración la falta de actualización, escasez de datos clínicos, seguridad y, utilización en grupos no estudiados.*

Se adjunta Ord. N°057 de fecha 25 de enero de 2023 del Director (S) del Instituto de Salud Pública de Chile.

- b) *Remitir antecedentes sobre la necesidad de vacunar con plataformas de ARNms frente a condiciones epidemiológicas distintas a las del 2020-2021, teniendo en consideración los nuevos datos de efectividad real y eventos adversos descritos en la literatura durante los años de la pandemia.*

En el marco de la vigilancia genómica, en Chile, entre el 22 de diciembre de 2020 y el 13 de diciembre de 2022, se analizaron 116.163 muestras de casos COVID-19, 35.610 (30,7%) de ellos a través de secuenciación genómica completa y 80.553 (69,3%) por Mutaciones Asociadas a Variantes (MAV) mediante RT-PCR.

La totalidad de las muestras analizadas mediante secuenciación genómica completa correspondieron a variante Ómicron, con 3.883 casos que equivalen al 94,4% del total de muestras de la SE 40 a la 49. De estas, 2.297 correspondieron a subvariantes Ómicron bajo vigilancia, siendo la más frecuente la subvariante BA.5 y sus sublinajes¹.

Las vacunas contra SARS-CoV-2 utilizadas anteriormente se basan en la cepa ancestral (Wuhan). Sin embargo, debido a la aparición de nuevas variantes de preocupación, que han ocasionado un aumento de casos en el mundo, es que se implementó la estrategia de vacunación con una vacuna actualizada, denominada vacuna bivalente, como dosis de refuerzo.

La vacuna contra SARS-CoV-2 bivalente que se utilizó en el inicio de la campaña, en octubre de 2022, se compone de la proteína Spike de la cepa ancestral y la variante Ómicron BA.1. Lo anterior debido a que, aunque la variante predominante de ómicron era la BA.4/5, los estudios clínicos de las vacunas bivalente contra BA.1 de los laboratorios Moderna y Pfizer-BioNTech demostraron que son efectivas contra Ómicron y sus subvariante, incluyendo la BA.4/5; con una respuesta inmunitaria mayor a la obtenida por la vacuna COVID-19 monovalente (cepa ancestral)^{2,3,4,5,6}.

¹ Departamento de Epidemiología-Ministerio de Salud. Informe epidemiológico N°45 vigilancia genómica de SARS-CoV-2 (COVID-19). 13 de diciembre 2022. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/12/Informe_Epidemiológico_Vigilancia-Genómica-de-SARS-CoV-2_N°45.pdf

² Moderna announces Omicron-containing bivalent booster candidate mRNA-1273.214 demonstrates superior antibody response against Omicron. 08 junio 2022 (Acceso el 08 agosto 2022). Disponible en: <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2022/ModernaAnnounces-Omicron-Containing-Bivalent-Booster-Candidate-mRNA-1273.214-Demonstrates-Superior-Antibody-Response-Against-Omicron/default.aspx>

³ Chaikias S, Harper C, Vrbicky K, et al. A Bivalent Omicron-containing Booster Vaccine Against Covid-19. The New England Journal of Medicine. 16 septiembre 2022. Disponible en: 10.1056/NEJMoa2208343

Actualmente, contamos en el Programa Nacional de Inmunizaciones con las vacunas contra COVID-19 bivalente tanto contra BA.1 como BA.4/5.

- c) Posibilidad de entregar a todo paciente que reciba una vacuna con autorización de emergencia, un consentimiento informado completo y actualizado con los potenciales riesgos y beneficios asociados.

En el marco de la pandemia que atraviesa el país, y conforme a lo dispuesto en los artículos 32 del Código Sanitario y 14 de la Ley N°20.584, la inmunización voluntaria contra el SARS-CoV-2 es una medida implementada a nivel nacional por la Autoridad Sanitaria; y, en consecuencia, toda persona tiene derecho a otorgar o denegar su voluntad para someterse al procedimiento de vacunación. Dicho esto, el consentimiento informado resulta fundamental para acceder a esta acción de salud y su proceso se realiza conforme a la regla general prevista en el inciso cuarto del precitado artículo 14, esto es, de forma verbal. Enseguida, sin perjuicio de que el consentimiento informado sea un proceso verbal, la aceptación o el rechazo de la vacunación contra el SARS-CoV-19 es libre, voluntaria, expresa e informada.

A la espera de haber cumplido los requerimientos de su solicitud,

Se despide afectuosamente,



DRA. XIMENA AGUILERA SANHUEZA
MINISTRA DE SALUD

Subsecretaría de Salud Pública		
Jefatura Gabinete Ministra		
Jefatura Gabinete SSP		
Jefatura Dpto. de Control de Gestión Ministerial		
Asesor Legislativo Ministerial		
Jefatura División Jurídica		
Jefatura DIPRECE		
Jefatura Unidad OIRS		

GTC

Distribución:

- Gabinete Sra. Ministra de Salud.
- Gabinete Subsecretaría de Salud Pública.
- Dpto. Control de Gestión Ministerial.
- División Jurídica.
- DIPRECE.
- ISP.
- Unidad de Atención al Usuario.
- Oficina de Partes.

⁴ Moderna. Moderna's omicron-containing bivalent booster candidate, mRNA-1273.214, demonstrates significantly higher neutralizing antibody response against omicron subvariants BA.4/5 compared to currently authorized booster. 11 julio 2022 (Acceso el 19 julio 2022). Disponible en: <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2022/Modernas-Omicron-Containing-Bivalent-Booster-Candidate-mRNA-1273.214-Demonstrates-Significantly-Higher-Neutralizing-Antibody-Response-Against-Omicron-Subvariants-BA.45-Compared-To-Currently-AuthorizedBooster/default.aspx>

⁵ Pfizer. Pfizer and BioNTech Announce Omicron-Adapted COVID-19 Vaccine Candidates Demonstrate High Immune Response Against Omicron. 25 junio 2022 (Acceso el 08 agosto 2022). Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontechannounce-omicron-adapted-covid-19>

⁶ Pfizer. Pfizer and BioNTech Advance COVID-19 Vaccine Strategy With Study Start of Next-Generation Vaccine Candidate Based on Enhanced Spike Protein Design. 27 julio 2022 (Acceso el 08 agosto 2022). Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/announcements/pfizer-and-biontechadvance-covid-19-vaccine-strategy-study-start-next>



GABINETE DIRECTOR.
ASESORÍA JURÍDICA.
DEPTO. AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS.
ID N° 900131

ORD. N°

D.D. 057 / 25.01.2023

ANT.: Oficio N° 151, de fecha 15 de diciembre de 2022, de la Comisión de Salud de la Cámara de Diputados.

MAT.: Informa en relación a materias relativas a vacunas bivalentes al tenor del Oficio.

SANTIAGO,

A: **DRA. XIMENA AGUILERA SANHUEZA**
MINISTRA DE SALUD
MINISTERIO DE SALUD.

DE: **Q.F. HERIBERTO GARCÍA ESCORZA**
DIRECTOR (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE.

Se ha recibido el Oficio del antecedente, a través del cual la Comisión individualizada plantea una serie de interrogantes en relación a las vacunas bivalentes en Chile. En particular, se expongan los argumentos científicos y médicos que sustentaron su autorización; los antecedentes atinentes a la necesidad de vacunar con plataformas de ARNm en las condiciones epidemiológicas actuales; y la posibilidad de entregar, a todo paciente vacunado, un consentimiento informado sobre riesgos y beneficios.

Sírvase la Sra., Ministra tener presente lo que a continuación se indica a efectos de responder el requerimiento de la Comisión de Salud de la Cámara de Diputados.

Los argumentos que sustentaron la autorización de las vacunas bivalentes de los laboratorios Pfizer y Moderna fueron presentados por los expertos que participaron en la reunión del comité de urgencia para evaluación de medicamentos y vacunas cuya indicación terapéutica está destinada a la prevención o tratamiento del virus SARS-CoV-2, realizada el día 20 de septiembre de 2022.

En la aludida sesión, la comisión –conformada por expertos, tanto del Instituto como externos al mismo- decidió de manera unánime la autorización de ambas vacunas bivalentes en base a los datos de calidad, seguridad y eficacia proporcionados por cada fabricante.

A saber, el detalle de la discusión que fue conducida en aquella instancia, así como los argumentos técnicos que fueron ponderados en la misma, se encuentran disponibles en:

1. El sitio web institucional <https://www.ispch.cl/isp-covid-19/vacunas-covid-19/>, dominio en que se pueden observar las exposiciones efectuadas sobre la evaluación de la información de calidad, seguridad y eficacia de estas vacunas, así como el acta respectiva con la opinión de cada participante;
2. Los informes de la Sociedad Farmacológica de Chile (SOFARCHI), que resume los antecedentes de seguridad y eficacia de los estudios clínicos para ambas vacunas bivalentes, que se acompañan.

En resumidas cuentas, es factible señalar que los resultados de los estudios indicaron que las vacunas de refuerzo bivalentes, administradas a personas que recibieron previamente un régimen de 2 dosis de vacuna monovalente, mostraron una buena tolerancia y reactogenicidad. Asimismo, fue posible observar un notable aumento de los títulos de anticuerpos neutralizantes después de la administración de una vacuna bivalente como dosis de refuerzo.

A mayor abundamiento, debe señalarse que el rol del Instituto dice relación, entre otros aspectos, a la autorización del uso de emergencia de vacunas, independientemente del tipo que se trate, cuando la evidencia científica aportada a la solicitud es suficiente. Es aquello lo que ha ocurrido respecto de los requerimientos de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional Servicios de Salud, en representación de Moderna, y el de Pfizer. En aquellos se logró formar la convicción de que las vacunas son de calidad, seguras y eficaces para ser administradas a la población. Sin perjuicio de ello, la decisión en definitiva de emplear unas u otras –dentro del universo evaluado- corresponderá siempre al Ministerio de Salud, no al Instituto, acorde a los criterios que disponga al efecto.

Finalmente, en relación a la última consulta, esto es la referencia a la posibilidad de entregar un consentimiento informado a cada paciente, menester es señalar que aquella determinación corresponde únicamente a vuestro Ministerio a través del Programa Nacional de Inmunización.

Se adjuntan a esta misiva los informes realizados por los expertos de la Sociedad de Farmacología que evaluaron los estudios clínicos de las vacunas bivalentes.

Es todo cuanto puedo informar.

Sin otro particular, saluda atentamente a usted

23/01/2023
Ord. A1/N° 23



HERIBERTO ENRIQUE GARCÍA ESCORZA
DIRECTOR (S) INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
DE CHILE
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
FECHA: 25/01/2023 HORA:14:15:06

CANA

MPMS

JARS

CLAP

FASM



Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley N° 19.799

Para verificar la integridad y autenticidad de este documento ingrese el código de verificación: 2081547-0617a3 en:

<https://doc.digital.gob.cl/validador/>



INFORME TECNICO DE EVALUACION DE PRODUCTO FARMACEUTICO

Nombre genérico	:	VACUNA CONTRA SARS-CoV-2 ORIGINAL/VARIANTE OMICRON BA.1.
Nombre comercial	:	VACUNA COVID-19 MODERNA SPIKEVAX® DISPERSION INYECTABLE
Principio activo	:	VACUNA CONTRA SARS-CoV-2 ORIGINAL/VARIANTE OMICRON BA.1.
Clasificación	:	Vacuna inmunogénica anti-SARS-CoV-2.
Procedencia	:	MODERNA, TX, Inc.
Solicitud ISPCH	:	SOLICITUD DE LA CENTRAL DE ABASTECIMIENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE SERVICIOS DE SALUD (CENABAST) PARA IMPORTAR VACUNA BIVALENTE DE MODERNA SPIKEVAX® DISPERSION INYECTABLE ORIGINAL/VARIANTE OMICRON BA.1. REF.: 7257/22 de FECHA 23 AGOSTO 2022.

1. Mecanismo de Acción:

La tecnología de la vacuna de ARN mensajero (ARNm) permite entregar información genética precisa que codifica un antígeno viral junto con un efecto adyuvante intrínseco a las células presentadoras de antígeno. Se ha demostrado en ensayos clínicos que las vacunas de ARN formuladas con liposomas y LNP para la prevención de enfermedades infecciosas y para el tratamiento del cáncer son seguras y bien toleradas. La fabricación rápida y altamente estable de ARNm y los procesos de formulación de nanopartículas lipídicas (LNP) permiten la producción rápida de muchas dosis de vacuna, lo que la hace adecuada para el desarrollo rápido de vacunas y el suministro de vacunas durante una pandemia como la que estamos viviendo.

La glicoproteína de "spike" trimérico (S) del SARS-CoV-2 se une a su receptor celular, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), a través de un dominio de unión al receptor (RBD), que es parte de su fragmento de escisión de furina N-terminal (S1). S se reorganiza para trasladar el virus a las células mediante la fusión de membranas. El fragmento de escisión de furina C-terminal (S2) contiene la maquinaria de fusión. La fusión de membranas se puede bloquear mutando los residuos S 986 y 987 a prolina, produciendo un antígeno S estabilizado en la conformación de prefusión (P2 S). El RBD es un objetivo clave para los anticuerpos neutralizantes de virus, con una conformación "up", en la que se exponen más epítopos neutralizantes, y una conformación "down" en la que están ocultos muchos epítopos. Además, algunos anticuerpos neutralizantes se unen a epítopos S fuera del RBD.

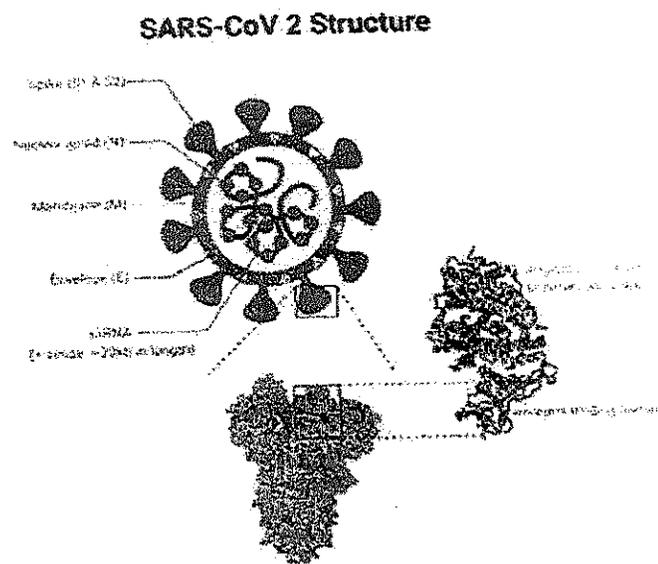
El laboratorio MODERNA desarrolló una vacuna (mRNA-1273), una nanopartícula lipídica (LNP) formulada con N1-metil-pseudouridina (m1Ψ) candidata a vacuna de ARNm modificado con nucleósidos (mRNA) que codifica P2 S con un sitio de escisión de furina nativa que da como resultado la escisión de dos fragmentos S1 y S2 (Fig 1). La

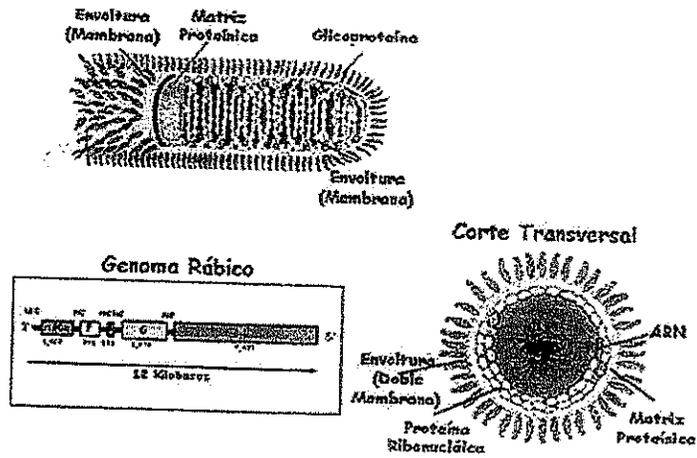


modificación m1Ψ amortigua la detección inmune innata y, junto con elementos de secuencia no codificantes optimizados, aumenta la traducción de ARN in vivo. Las vacunas mRNA ya ha demostrado ser inmunogénicas para varios objetivos virales.

El laboratorio MODERNA desarrolló una vacuna (mRNA-1273), bivalente que contiene la codificación S-2P (el "spike" del SARS-CoV-2 con 2 sustituciones de prolina dentro del dominio S) que es la variante original y la codificación del SARS-CoV-2 S-2P para BA.1 (variante Ómicron). Ambos mRNA-1273 se formulan en una mezcla de 4 lípidos (LNP).

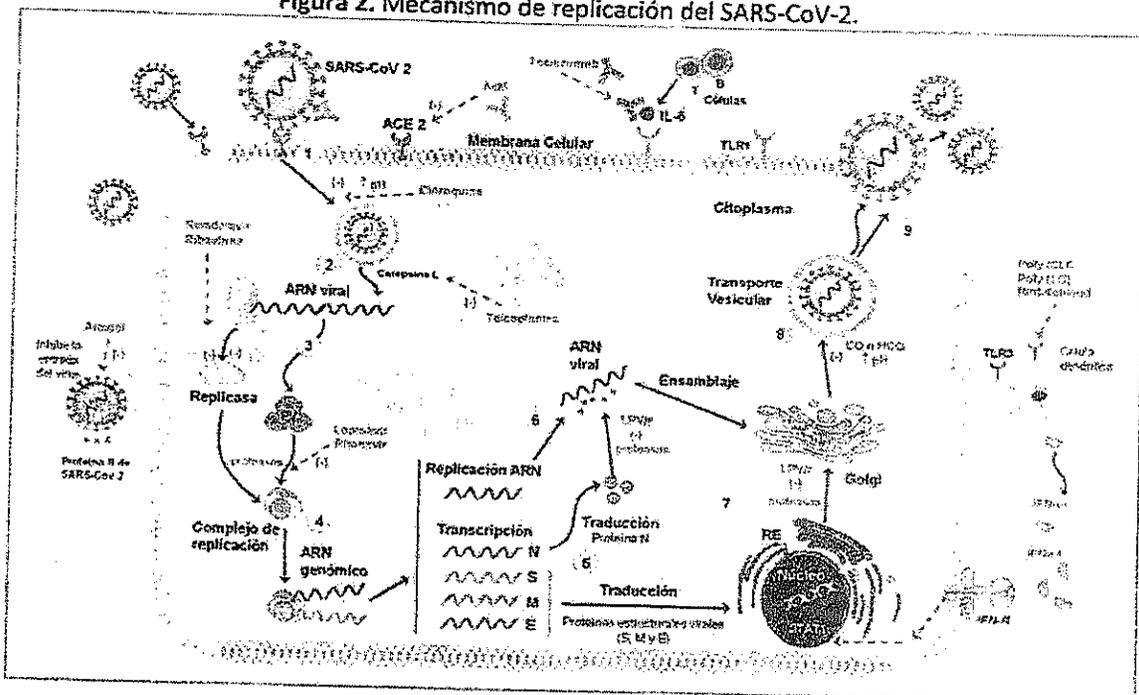
Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2.





<https://www.xeviderdager.com/es/especial-coronavirus-sars-cov-2-sindrome-respiratorio-agudo-severo/>

Figura 2. Mecanismo de replicación del SARS-CoV-2.





2. Estudios Preclínicos:

NOTA DEL INFORMANTE.

El Laboratorio MODERNA por intermedio de CENABAST, no envían información al respecto, ya que esta Vacuna ha sido informada con anterioridad y el Instituto de Salud Pública (ISP) autorizo ampliar el rango etario de la vacuna contra el COVID-19 Moderna SPIKEVAX® mRNA-1273 desde los 6 años de edad, luego de que la Central Nacional de Abastecimiento de Servicios de Salud (CENABAST) presentara una solicitud para dicho objetivo.

NOTA DEL INFORMANTE: Los nuevos antecedentes para la vacuna contra el COVID-19 Moderna SPIKEVAX® mRNA-1273 Bivalente serán resaltados en amarillo y resumidos de los antecedentes científicos enviados por MODERNA TX., titulados Moderna Bivalente, 4 preclínicos y subcarpetas.

2.1. Efectos sobre la reproducción, fertilidad y acción teratogénica.

La evaluación de los efectos sobre toxicidad reproductiva y del desarrollo no se requiere para vacunas y tampoco el laboratorio envía antecedentes al respecto.

2.2. Efectos mutagénicos y carcinogénicos.

La evaluación de los efectos mutagénicos y carcinogénicos no se requieren para vacunas y tampoco el laboratorio envía antecedentes al respecto.

2.4. Estudios inmunogénicos.

El laboratorio envía un informe no clínico (Nº. WASHU-01-MOD-5020) de una serie primaria y estudios de refuerzo en ratones de mRNA-1273 y mRNA-1273.529, de Inmunogenicidad y protección contra el desafío Ómicron. Los objetivos de este estudio fueron evaluar la respuesta de anticuerpos y la protección contra virus en su variante BA.1, para evaluar los efectos de una dosis de refuerzo de mRNA-1273 en las respuestas de anticuerpos y protección, para evaluar la inmunogenicidad de una vacuna compatible con BA.1, y para evaluar la eficacia protectora de mRNA-1273 y refuerzos emparejados con BA.1.

Se observaron respuestas sólidas de anticuerpos neutralizantes y de unión a inmunoglobulina G (IgG) en suero tanto contra las proteínas Wuhan-1 y BA.1 S después de un régimen de 2 dosis de mRNA-1273, con una respuesta más alta observada contra el dominio de unión al receptor (RBD) y S de Wuhan-1 con Títulos de anticuerpos de unión específicos y actividad neutralizante del suero. En general, el refuerzo con mRNA-1273 o mRNA-1273.529 mejoró la protección contra la infección BA.1. Las diferencias en la eficacia de la protección entre los 2 refuerzos de RNAm fueron limitado, con cualquiera de los refuerzos que ofrece protección contra las variantes históricas WA1/2020 mientras ofreciendo mayores títulos neutralizantes y protección contra BA.1 y BA.2.

En otro informe no clínico (Nº MOD-5019) de Evaluación de inmunogenicidad y respuestas de células B reactivas a antígenos de Ómicron en la vacuna de refuerzo mRNA en ratones. La



conclusión de este ensayo en ratones con 4 dosis mostró que un solo refuerzo equivalente a Ómicron (dosis 3) no es suficiente para aumentar drásticamente títulos de anticuerpos de neutralización, pero está impulsando la expansión de las células B reactivas al antígeno de Ómicron que están disponibles para responder rápidamente a la vacunación posterior con mRNA-1273.529. Esto fue visto por el aumento dramático en la neutralización de BA.1 y BA.2 después de la dosis 4.

En otro informe (Nº VRC-20-857) en una serie primaria de mRNA-1273 y un régimen de refuerzo mRNA-1273 versus mRNA-1273.529 en un modelo en Macaco Rhesus SARS-CoV-2, los resultados muestran que el refuerzo con mRNA-1273 homólogo o mRNA-1273.529 conducen a aumentos comparables y significativos en las respuestas de anticuerpos neutralizantes contra todas las variantes de preocupación, incluyendo Ómicron.

2.5. Estudios farmacocinéticos.

2.5.1. Estudios en animales:

Según la "WHO Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines, WHO Technical Report Series, Nº 927, 2005", los estudios farmacocinéticos no son requeridos para las vacunas.

2.5.2. Estudios humanos: Los estudios farmacocinéticos no son requeridos para las vacunas y tampoco el laboratorio envía antecedentes al respecto.

3. Estudios Clínicos:

NOTA DEL INFORMANTE.

Los estudios clínicos resumidos en esta sección fueron obtenidos de los antecedentes científicos enviados por MODERNA, Moderna extensión rango etario 6 + meses, M5 y subcarpetas.

NOTA DEL INFORMANTE.

Los nuevos estudios clínicos son resumidos de los antecedentes científicos enviados por MODERNA TX., titulados MODERNA BIVALENTE 5 clínicos y subcarpetas.

3.1 Estudios Fase I.

3.2 Estudios Fase II.

3.3 Estudios Fase III.

El laboratorio envía un estudio clínico (P204) de Fase 2/3, de dos partes, etiqueta abierta, aumento de dosis, reducción de edad y un estudio de expansión aleatorizado, observador ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la reactogenicidad y la eficacia de mRNA-1273 Vacuna contra el SARS-CoV-2 en niños sanos de 6 meses a menos de 12 años.

Los objetivos primarios de este estudio clínico fueron, los siguientes:



- Evaluar la seguridad y la reactividad de hasta 3 niveles de dosis (25, 50 y 100 µg) de la vacuna mRNA-1273 administrada en 2 dosis con 28 días de diferencia en 3 grupos de edad.
- Inferir la eficacia de mRNA-1273 (25, 50 y 100 µg, administrados en 2 dosis con 28 días de diferencia) basado en la inmunogenicidad en 3 grupos de edad.

Los objetivos secundarios principales fueron:

- Evaluar la persistencia de la respuesta inmune a la vacuna mRNA-1273 (25, 50 y 100 µg) administrados en 2 dosis con 28 días de diferencia.
- Evaluar la incidencia de infección por SARS-CoV-2 después de la vacunación con mRNA-1273 o placebo.
- Evaluar la incidencia de infección asintomática por SARS-CoV-2 después de la vacunación con mRNA-1273 o placebo.

La población de estudio se dividirá en 3 grupos de edad (6 a < 12 años, 2 a < 6 años y 6 meses a < 2 años) y se evaluarán hasta 3 niveles de dosis (25, 50 y 100 µg) de mRNA-1273.

Este estudio fue realizado en dos partes. La Parte 1 es un estudio abierto con escalada de dosis, reducción de edad en 1275 participantes para seleccionar la dosis para cada grupo etario. La Parte 2 será controlada con placebo, evaluación ciega del observador de la dosis seleccionada en hasta 12000 participantes (4000 en cada grupo etario). Ningún participante de la Parte 1, participa en la Parte 2.

El estudio abierto (Parte 1), incluyó 3 grupos de edad: Grupo 1 con 750 participantes (≥ 6 a < 12 años) y el Grupo 2 con aproximadamente 225 participantes (≥ 2 a < 6 años) y el Grupo 3 con

300 participantes (≥ 6 meses a < 2 años). Hasta tres niveles de dosis (25 µg, 50 µg, 100 µg) que se evaluará en cada grupo de edad en la Parte 1. Cada grupo de edad comenzará a dosificarse con la dosis más baja prevista para ese grupo. La escalada de dosis y la reducción de la edad progresarán solo después de confirmar la seguridad de un nivel de dosis en cada grupo después de cada inyección.

Para cada grupo de edad, el análisis primario de inmunogenicidad en la parte 2 se llevará a cabo después de que el subconjunto de inmunogenicidad preespecificado de los participantes alcance el día 57, y el análisis de seguridad se realizará después de que un subconjunto o todos los participantes alcancen el Día 57.

Esta presentación por el laboratorio, representan los datos del 21 de febrero de 2022; datos de la Parte 1 y la Parte 2 del estudio P204 disponible e incluye al menos 2 meses después de la dosis 2 de seguimiento de más de 1000 sujetos expuestos por grupo de edad de la Parte 2 (2180 sujetos en los 2 a < 6 años y de 1138 sujetos en la cohorte de 6 meses a < 2 años). Para la cohorte de edad de 6-<12 años en el Estudio P204, se evaluaron dosis de 50 µg y 100 µg, y la dosis de 50 µg fue seleccionada. Los resultados mostraron que dos dosis de 50 µg de ARNm-1273 indujeron respuestas de anticuerpos neutralizantes (nAb) en niños de 6 a < 12 años que cumplan con los criterios de no inferioridad preespecificados para respaldar el inmunopuente a nAb de adultos jóvenes en el estudio fundamental de eficacia clínica (P301). Para la cohorte de edad de 2 a < 6 años, se evaluaron 50 µg y 25 µg de ARNm-1273 y la dosis de 25 µg fue seleccionada en función de la tolerabilidad óptima y extrapolándose la alta probabilidad de cumplir los criterios de inmunopuente preespecificados. En los niños más pequeños (6 meses a < 2 años), solo se administró la dosis de 25 µg de ARNm-1273; la tolerabilidad se consideró aceptable y los datos de inmunogenicidad predijeron una alta probabilidad de cumplir con los criterios de inmunopuente preespecificados con esta dosis.



Los resultados de eficacia del estudio P204 incluyó criterios de no inferioridad preespecificados que permitieron inferir la efectividad en poblaciones pediátricas basadas en la comparación de respuestas nAb inducidas por la vacuna en niños a los obtenidos entre adultos jóvenes (de 18 a 25 años) en el estudio pivotal de fase 3 P301 en cuya eficacia vacunal de mRNA-1273 se demostró en adultos ≥ 18 años.

Para niños de 2 a < 6 años, la comparación de las respuestas de nAb del día 57 en este protocolo de la Parte 2 de inmunogenicidad ($n = 264$; 25 μg) a los de adultos jóvenes en el estudio P301, demostró una razón de la media geométrica (GMR) de 1,014 (IC del 95 %: 0,881, 1,167), cumpliendo los criterios de éxito de no inferioridad (es decir, límite inferior del IC del 95% para GMR $\geq 0,67$; estimación puntual $\geq 0,8$). La diferencia en las tasas de respuesta serológica (SRR) entre los niños y los adultos jóvenes fue -0,4 % (IC del 95 %: -2,7 %, 1,5 %), cumpliendo también el criterio de éxito de no inferioridad (límite inferior del IC del 95 % de la SRR diferencia $> -10\%$).

Para bebés y niños pequeños de 6 meses a < 2 años de edad, la comparación de las respuestas de nAb en el día 57 en este subconjunto de inmunogenicidad del protocolo de la Parte 2 ($n = 230$; 25 μg) a los de adultos jóvenes en el estudio P301, se demostró una GMR de 1,280 (IC 95%: 1,115, 1,470), cumpliendo con el éxito del criterio de no inferioridad (es decir, límite inferior del IC del 95 % para GMR $\geq 0,67$; estimación puntual $\geq 0,8$). La diferencia en las tasas de SRR entre los bebés/niños pequeños y adultos jóvenes fue del 0,7 % (IC del 95 %: -1,0 %, 2,5 %), también cumple con el criterio de éxito de no inferioridad (límite inferior del IC del 95% de la respuesta serológica diferencia de tasa $> -10\%$).

En lo que respecta a los objetivos secundarios de este estudio P204, entre los niños de 2 a < 6 años, se observó una eficacia de la vacuna (EV) del 37 % (IC del 95 %: 13 %, 54 %) utilizando la "definición del Centro de Control de Enfermedades, CDC" con una división de casos de 61 casos en 858 participantes de placebo (7,1 %) frente a 119 casos en 2594 receptores mRNA-1273 (4,6%). EV fue 46,4% (IC 95%: 19,8%, 63,8%) usando el "P301 definición de caso" con 43 casos en el grupo placebo (5,0%) y 71 casos en el mRNA-1273 grupo (2,7%).

Entre los niños de 6 meses a < 2 años, se observó una EV del 50,6 % (IC del 95 %: 21,4 %, 68,6 %) utilizando la "definición de caso de los CDC" con una división de casos de 34 casos en 513 receptores de placebo (6,6 %) y 51 casos en 1511 receptores mRNA-1273 (3,4%). EV fue 31,5% (IC 95%: -27,7%, 62,0%) usando la "definición de caso P301" con 18 casos en el grupo placebo (3,5%) y 37 casos en el grupo ARNm-1273 (2,4%).

Hay que hacer notar que la EV después de la administración de 25 μg de mRNA-1273 en niños de 6 meses a < 6 años en este estudio controlado con placebo realizado cuando la cepa Ómicron prevaleció es más bajo que el observado en los estudios fundamentales de adultos o pediátricos mayores (cuando prevalecían las cepas Wuhan y Delta).

En el Estudio P204, el conjunto de análisis de seguridad para niños de 6 meses a < 6 años incluyó 6617 participantes. En general, la evaluación de la seguridad sigue siendo favorable en estos grupos de edad. Datos de seguridad observados en este grupo de edad son consistentes con el perfil EA de mRNA-1273 y consisten principalmente en EA de grado 1 y 2 de reatogenicidad que ocurre dentro de los 2 días posteriores a cualquier dosis y que duran de 2 a 3 días, así como otros eventos comúnmente vistos en la población pediátrica. No hay nuevos problemas de seguridad que se hayan identificados de preocupación en cualquiera de las partes del Estudio P204.



Si bien el perfil de seguridad de los grupos de 25 y 50 µg fue similar, la dosis de 25 µg fue considerada mejor tolerada sobre la base del perfil de reactogenicidad en el que las reacciones adversas sistémicas y locales ocurrieron con menos frecuencia y gravedad en el grupo de 25 µg en comparación con el grupo de 50 µg después de cualquier dosis.

En el grupo de 2 a < 6 años, no se informaron eventos de convulsiones febriles. Se informaron 4 convulsiones febriles en el grupo de edad de 6 meses a < 2 años (4/1912, 0,2 %). No se consideró que los cuatro eventos estuvieran asociados con la administración de la vacuna.

El perfil de seguridad general observado en este estudio fue generalmente consistente con la seguridad conocida del perfil de mRNA-1273 observado en otros estudios clínicos de la vacuna.

El laboratorio envía un estudio clínico (mRNA-1273-P205), estudio de fase 2/3 para evaluar la inmunogenicidad y Seguridad de los refuerzos de vacunas de ARNm para el SARS-CoV-2 y sus variantes.

Los objetivos principales de este estudio, dividido en 8 partes, para demostrar la respuesta de no inferioridad de inmunidad de una sola dosis de refuerzo de ARNm-1273.211 (50 y 100 µg) en comparación con 2 dosis de cebado de mRNA-1273 en el ensayo fundamental de eficacia de fase 3 (estudio ARNm-1273-P301), ya resumido con anterioridad más arriba. Para demostrar la no inferioridad de la respuesta inmune basada en GMT en relación de mRNA-1273.211 como una sola dosis de refuerzo contra la variante B.1.351, en comparación con mRNA-1273 después de 2 dosis de cebado contra SARS-CoV-2 original con un margen de no inferioridad de 1,5. Para evaluar la seguridad y reactogenicidad de mRNA-1273.211.

Estos mismos objetivos se repiten para todas las variantes utilizadas en este estudio (mRNA-1273.214; mRNA-1273.617.2; mRNA-1273.213; mRNA-1273.529; mRNA-1273.222). Los participantes variaron según las 8 partes del estudio entre 300 y 570 sujetos que recibieron las dosis de la vacuna en estudio en cada una de sus variantes comparadas con la vacuna original mRNA-1273, del estudio pivotal mRNA-1273-P301. Todas las vacunas bivalentes contenían 2 mRNAs: CX-024414 codificando la S-2P de Wuhan-Hu-1 (original) y la S.2P de cada una de las variantes estudiadas, como por ejemplo la B.1.351 Ómicron.

Los siguientes beneficios pueden acumularse para los participantes que recibieron las vacunas bivalentes que contenían el mRNA-1273.211, ARNm-1273, ARNm-1273.617.2, ARNm-1273.213, ARNm-1273.529 o ARNm-1273.214, que fueron los candidatos a vacuna de refuerzo: La vacuna candidata mRNA-1273.211 puede ser una vacuna eficaz contra el COVID-19 en su variante VOC y puede proporcionar una respuesta inmune efectiva contra la cepa original del SARS-CoV-2.

Los resultados de Inmunogenicidad, en lo que respecta a la relación de títulos medios geométricos de anticuerpos neutralizantes en su variante de Ómicron, en el análisis de refuerzo a refuerzo contra la variante Ómicron basada en el ensayo de neutralización de virus pseudo tipificado (PsvNA) en la dilución inhibitoria 50 (ID50), el Día 29 GMR para mRNA-1273.211 dosis de refuerzo de 50 µg versus mRNA-1273 50 µg de refuerzo la dosis fue 2,17 (IC 95 %: 1,73, 2,72). La GMR del día 181 para la dosis de refuerzo de mRNA-1273.211 50 µg versus la dosis de refuerzo de 50 µg de mRNA-1273 contra la variante Ómicron fue 2,32 (IC 95%: 1,80, 2,98). La dosis de refuerzo de ARNm-1273.211 de 50 µg



alcanzó la superioridad en Día 29 y Día 181 según GMR (límite inferior del 95 % IC > 1) con alfa nominal de 0,05.

Los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 ancestral y los niveles de las variantes Beta, Delta y Ómicron fueron más altas en los participantes que recibieron mRNA-1273.211 50 µg como dosis de refuerzo en comparación con los participantes que recibieron la dosis de refuerzo de mRNA-1273 de 50 µg. En general, la vacuna de refuerzo bivalente que contiene Beta mRNA-1273.211 (50 µg) provocó una respuesta de anticuerpos robusta y duradera contra múltiples variantes.

También se alcanzó la superioridad para las variantes Beta y Ómicron a los 6 meses según la tasa de respuesta serológica (SRR) como punto final de diferencia. Dado que la definición de SRR depende del Límite inferior de cuantificación (LLOQ) del ensayo, y que el ensayo Delta actualmente es adecuado para su propósito en espera de la validación final, el SRR para Delta no es discutido en este informe provisional.

En general, la vacuna mRNA-1273.211 (50 µg) provocó respuestas de anticuerpos potentes y persistentes contra múltiples variantes de preocupación, incluso cuando algunas de estas variantes no fueron contenidas en la vacuna de refuerzo. Neutralización cruzada de múltiples variantes y la potencia y la durabilidad de la respuesta de anticuerpos son ventajas de la beta bivalente que contiene la vacuna de refuerzo.

3.4 Comentario global.

La **VACUNA CONTRA SARS-CoV-2 de MODERNA con el nombre de SPIKEVAX®**, fue aprobada por la FDA el 31 de Enero de 2022, como uso de emergencia en la prevención del COVID-19, para sujetos desde los 18 años en adelante. El 28 de Febrero de 2022, la FDA recibe el protocolo de MODERNA para pedir la autorización de uso en población pediátrica. La **VACUNA CONTRA SARS-CoV-2 de MODERNA con el nombre de SPIKEVAX®**, fue autorizada el 6 de Enero de 2021 para ser utilizada en población desde los 6 años en adelante. Aun no hay autorización para ser usada en población pediátrica.

El laboratorio MODERNA desarrolló una vacuna (SPIKEVAX® mRNA-1273), una nano partícula lipídica (LNP) formulada con NI-metil-pseudouridina (m1Ψ) candidata a vacuna de ARNm modificado con nucleósidos (mRNA) que codifica P2 S con un sitio de escisión de furina nativa que da como resultado la escisión de dos fragmentos S1 y S2.

El propósito del estudio mRNA-1273-P204, por MODERNATX, Inc. es apoyar el uso de mRNA-1273 25 µg para la inmunización activa para prevenir enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en personas de 6 meses a < 6 años administrado como una serie primaria de 2 dosis (0,25 ml cada una) con 1 mes de diferencia.

El estudio mRNA-1273-P204 (en adelante, Estudio P204) es un estudio abierto de fase 2/3, de 3 partes, en curso. (Parte 1), escalada de dosis, reducción de la edad y subsiguiente aleatorización, observador ciego, placebo-estudio de expansión controlado (Parte 2) para evaluar la seguridad, tolerabilidad, reactogenicidad y eficacia de mRNA-1273 en niños sanos de 6 meses a < 12 años.



Los datos presentados en esta presentación respaldan la inferencia de efectividad en este tratamiento de una población pediátrica: la no inferioridad de las respuestas de nAb en niños de 6 meses a < 6 años (25 µg mRNA-1273) en comparación con adultos jóvenes en el estudio fundamental P301 (100 µg mRNA-1273) que fue alcanzada con éxito. Además, este ensayo evaluó EV de 25 µg de mRNA-1273 en niños de 6 meses a < 6 años, comparando la incidencia de enfermedad e infección en los brazos de vacuna y placebo.

Basado en la inmunogenicidad comparativa exitosa en adultos en ambas cohortes de edad estudiadas y la alineación entre la EV pediátrica y la efectividad de la vacuna para adultos y adolescentes informada contra la cepa Ómicron es razonable anticipar que 25 µg de mRNA-1273 administrados a niños entre 6 meses y < 6 años induciría niveles similares de protección contra enfermedades más graves a la de los adultos expuestos a variantes circulantes idénticas.

En este Estudio P204, no hubo problemas de seguridad emergentes en niños de 6 meses a < 6 años. El perfil de seguridad de mRNA-1273 en este estudio se caracteriza principalmente por EA de grado 1 a 2 y de 2 a 3 días de duración.

El estudio mRNA-1273-P205 es un estudio abierto de fase 2/3 con múltiples partes para evaluar la inmunogenicidad y la seguridad del ARNm con los candidatos a vacunas de refuerzo de variantes coincidentes. La Parte A del Estudio P205 evalúa la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de 2 niveles de dosis (50 o 100 µg) de mRNA-1273.211 (una vacuna bivalente que contiene cantidades iguales del ancestral SARS-CoV-2 y la variante Beta secuencias de proteínas de pico) cuando se administra como una dosis de refuerzo única a los participantes del estudio mRNA-1273-P301 que recibió previamente 2 dosis de mRNA-1273 100 µg como serie primaria.

Los resultados de este estudio indican que la vacuna de refuerzo bivalente mRNA-1273.211 (50 µg) administrado a personas que recibieron previamente un régimen de 2 dosis de 100 µg del mRNA-1273 en su serie primaria fue bien tolerado con un perfil de seguridad y reactogenicidad similar al de la dosis de refuerzo estándar de 50 µg de mRNA-1273. Los títulos de anticuerpos neutralizantes 28 días después de que la dosis de refuerzo de ARNm-1273.211 (50 µg) aumentara a niveles que excedieron los títulos después de la inmunización con la serie primaria y la primaria se cumplió el objetivo de inmunogenicidad de no inferioridad frente a la serie primaria de vacunación.

4. Referencias:

NOTA DEL INFORMANTE: Solo se consignan los estudios derivados de los ensayos clínicos efectuados por el laboratorio y/o sus investigadores.

Estudios preclínicos:

- Sin referencias bibliográficas.

Estudios clínicos de Fase I:

- Sin referencias bibliográficas.

Estudios clínicos de Fase II:



- Immune response to SARS-CoV-2 after a booster of mRNA-1273: an open-label phase 2 trial. Nat Med (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01739-w>.

Estudios clínicos de Fase III:

- Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents N Engl J Med 2021; 385:2241-51.
- Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine, N Engl J Med 2021;384:403-16.

5. **Crítica Folleto Médico:**

El folleto enviado por el Laboratorio para el Profesional, indicando su composición de la **VACUNA SPIKEVAX® bivalente Original/Omicron 0,1 mg/ml de dispersión inyectable**, con las indicaciones terapéuticas del uso para la inmunización activa de personas de 12 años o más, para la prevención de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID 19), de administración intramuscular, así como un completo informe de los eventos adversos, interacciones, precauciones y contraindicaciones con esta vacuna. Adjunta datos de estudios clínicos que sirven para valorar la vacuna en su eficacia clínica.

6. **Comentarios y Conclusiones:**

COVID-19 puede causar enfermedades graves en bebés y niños, incluidos los de 0 a 4 años que aún no son elegibles para la vacunación COVID-19. Durante el predominio de la variante Omicron a partir de fines de diciembre de 2021, los bebés y niños de 0 a 4 años fueron hospitalizados a una tasa aproximadamente cinco veces mayor que el peak anterior con el predominio de la variante Delta. Los bebés menores de 6 meses tenían las tasas más altas de hospitalización, pero los indicadores de gravedad (p. ej., soporte respiratorio) no difieren según el grupo de edad. Las estrategias importantes para prevenir el COVID-19 entre bebés y niños pequeños incluyen vacunación de poblaciones actualmente elegibles, como mujeres embarazadas, miembros de la familia, y cuidadores de bebés y niños pequeños. Comprender el papel de los niños en la transmisión del SARS-CoV-2 se requiere con urgencia dadas sus implicaciones políticas en relación con la reapertura de escuelas y contactos intergeneracionales.

Con base en la evidencia acumulada, la evaluación general de riesgo-beneficio del mRNA-1273 la vacuna sigue siendo positiva. En general, los datos de seguridad son consistentes con los eventos comúnmente vistos en la población pediátrica y con la reactividad conocida de la vacuna mRNA-1273. Sin casos de miocarditis o pericarditis y se realizó una búsqueda exhaustiva adicional en la base de datos de seguridad y no se identificó ningún caso que sugiriera estos trastornos.

Cabe hacer notar que este estudio P204 está en curso y debería estar terminado a fines del 2023, razón por la cual la FDA no ha dado la autorización para su uso en población pediátrica y está en revisión.



Por todo lo expuesto, en mi opinión los datos de seguridad, inmunogenicidad y eficacia recopilados en el Estudio P204 en curso, respaldan la administración de mRNA-1273 en dos dosis de 25 µg con 28 días de diferencia en niños de 6 meses a < 6 años.

La variación antigénica en evolución del SARS-CoV-2 subraya la necesidad urgente de estrategias de vacunación que induzcan una protección más amplia, específicamente contra las variantes observadas (COV). Moderna, Inc. está desarrollando vacunas de ARNm monovalentes y multivalentes (ARNm-1273.617.2, ARNm-1273.211, ARNm-1273.213, ARNm-1273.529, ARNm-1273.214, y mRNA-1273.222) que son similares a la vacuna mRNA-1273, pero en la que el mRNA codifica para mutaciones incluidas en la proteína S de ambos ancestrales SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1) y COV.

Los resultados de este estudio P-205, indican que la vacuna de refuerzo bivalente mRNA-1273.211 (50 µg) administrado a personas que recibieron previamente un régimen de 2 dosis de 100 µg del mRNA-1273 en su serie primaria fue bien tolerado con un perfil de seguridad y reactogenicidad similar al de la dosis de refuerzo estándar de 50 µg de mRNA-1273. Los títulos de anticuerpos neutralizantes 28 días después de que la dosis de refuerzo de ARNm-1273.211 (50 µg) aumentara a niveles que excedieron los títulos después de la inmunización con la serie primaria y la primaria se cumplió el objetivo de inmunogenicidad de no inferioridad frente a la serie primaria de vacunación.

Por todo lo expuesto, en mi opinión los datos de seguridad, inmunogenicidad y eficacia recopilados en el Estudio P205, respaldan el uso de esta vacuna bivalente en la población.

En representación de la Sociedad de Farmacología de Chile afirmo que el experto que realizó el presente informe no presenta un conflicto de interés con la empresa que solicita este registro sanitario.


Dr. Javier Bravo V.
Presidente

Sociedad de Farmacología de Chile



SANTIAGO, Octubre 05 de 2022



INFORME TECNICO DE EVALUACION DE PRODUCTO FARMACEUTICO

Nombre genérico	:	VACUNA CONTRA SARS-CoV-2.
Nombre comercial	:	COMIRNATY® (Original/Ómicron BA.1) VACUNA PFIZER-BioNTech COVID-19 Dispersión inyectable 15/15 microgramos por dosis.
Principio activo	:	VACUNA COVID-19 (BNT162b2), Vacuna dispersable Original/Variante Ómicron BA.1
Clasificación	:	Vacuna inmunogénica anti SARS-CoV-2.
Procedencia	:	PFIZER CHILE S.A.
Solicitud ISPCH	:	SOLICITUD DE USO DE MEDICAMENTO SIN REGISTRO SANITARIO (ART. 21 a) D.S. 3/10, REF 7108/22 de fecha 12 Agosto 2022.

Uso excepcional por Urgencia Sanitaria (Art.99º C.S. – Art. 21 a) D.S. 3/10), del Ministerio de Salud.

1. Mecanismo de Acción:

La tecnología de la vacuna de ARN mensajero (ARNm) permite entregar información genética precisa que codifica un antígeno viral junto con un efecto adyuvante intrínseco a las células presentadoras de antígeno. Se ha demostrado en ensayos clínicos que las vacunas de ARN formuladas con liposomas y nanopartículas lipídicas (LNP) para la prevención de enfermedades infecciosas y para el tratamiento del cáncer son seguras y bien toleradas. La fabricación rápida y altamente estable de ARNm y los procesos de formulación de LNP permiten la producción rápida de muchas dosis de vacuna, lo que la hace adecuada para el desarrollo rápido de vacunas y el suministro de vacunas durante una pandemia como la que estamos viviendo.

La glicoproteína de "spike" trimérico (S) del SARS-CoV-2 se une a su receptor celular, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), a través de un dominio de unión al receptor (RBD), que es parte de su fragmento de escisión de furina N-terminal (S1). La glicoproteína S se reorganiza para trasladar el virus a las células mediante la fusión de membranas. El fragmento de escisión de furina C-terminal (S2) contiene la maquinaria de fusión. La fusión de membranas se puede bloquear mutando los residuos S 986 y 987 a prolina, produciendo un antígeno S estabilizado en la conformación de prefusión (P2 S). El RBD es un objetivo clave para los anticuerpos neutralizantes de virus, con una conformación "up", en la que se exponen más epítopos neutralizantes, y una conformación "down" en la que están ocultos muchos epítopos. Además, algunos anticuerpos neutralizantes se unen a epítopos S fuera del RBD.

El laboratorio Pfizer desarrolló una vacuna (BNT162b2), una LNP formulada con N1-metilpseudouridina (m1Ψ) candidata a vacuna de ARNm modificado con nucleósidos (modRNA) que codifica P2 S con un sitio de escisión de furina nativa que da como resultado la escisión de dos fragmentos S1 y S2 (Fig 1). La modificación m1Ψ amortigua la detección

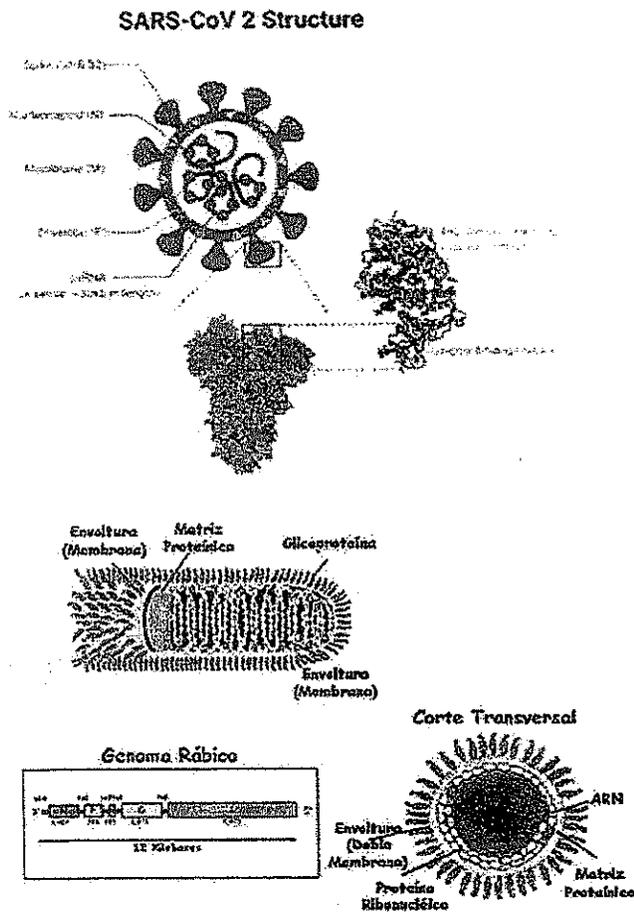


inmune innata y, junto con elementos de secuencia no codificantes optimizados, y aumenta la traducción de ARN *in vivo*. Las vacunas modRNA ya han demostrado ser inmunogénicas para varios objetivos virales.

NOTA DEL INFORMANTE. Los nuevos antecedentes de esta vacuna Bivalente de Pfizer-BioNTech serán resaltados en amarillo.

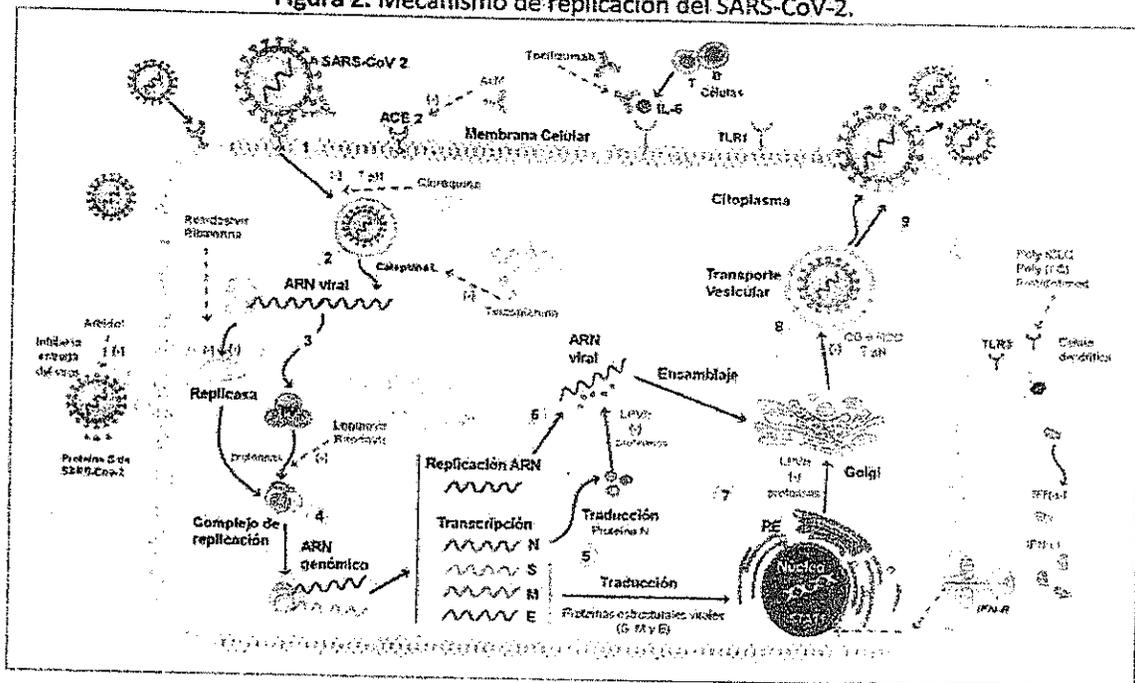
La vacuna bivalente BNT162b2, (original y para la variante Omicron [B.1.1.529]), es fabricada de la misma manera que el medicamento original BNT162b2, con la formulación Tris/sacarosa, con la excepción del uso de dos sustancias farmacéuticas para el producto farmacéutico bivalente: sustancia farmacológica original (también denominada sustancia farmacológica de tipo salvaje o prototipo) y la variante Ómicron (B.1.1.529). Las sustancias farmacológicas Original y Ómicron se combinan en una relación 1:1 mezclando antes de la formación de nanopartículas lipídicas (LNP) y la concentración total de ARN en el producto farmacéutico formulado sigue siendo el mismo que el de la vacuna original a 0,1 mg/mL.

Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2.



<https://www.xeviverdaguer.com/es/especial-coronavirus-sars-cov-2-sindrome-respiratorio-agudo-severo/>

Figura 2. Mecanismo de replicación del SARS-CoV-2.



Rev. chil. infectol. vol.37 no.3 Santiago jun. 2020

2. Estudios Preclínicos:

Los datos preclínicos de inmunogenicidad, PK y Toxicología, fueron obtenidos de la carpeta M4 2-stud-rep, enviados por el laboratorio (Informe anterior aprobado).

NOTA DEL INFORMANTE. Los nuevos antecedentes de esta vacuna Bivalente de Pfizer-BioNTech serán resaltados en amarillo.

La vacuna BNT162b2, se ha sometido a estudios de toxicidad de dosis única aguda y de dosis repetidas en ratas y tolerancia local por vía intramuscular. Los resultados del estudio de prueba 20GR142 fue un estudio de toxicidad intramuscular de 17 días con la vacuna BNT162b2 y BNT162b3c en ratas. Ambas vacunas son candidatas como vacunas para el COVID-19. El objetivo de este estudio fue determinar la toxicidad y el desarrollo de inmunidad específica al antígeno en estas dos candidatas a vacuna luego de su administración im, una vez a la semana (30 µg de ARN/dosis) con un total de 3 dosis en ratas Wistar. La reversibilidad de los efectos se evaluó después de una fase de recuperación de 3 semanas. Después de 3 semanas de recuperación, se observó que las dosis administradas fueron bien toleradas y sin evidencia de toxicidad sistémica, generando una respuesta de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 y produciendo cambios no adversos consistentes con una respuesta inmune o inflamatoria al final de la fase de dosificación. Al final de la fase de recuperación de 3 semanas, se observó una recuperación total o parcial de todos los hallazgos. Otros hallazgos no adversos incluyeron la vacuolización en el hígado que puede



estar relacionada con el aclaramiento hepático de los lípidos PEGilados y se observó al final de la fase de dosificación y se recuperó por completo. Los hallazgos de este estudio son consistentes con los típicamente asociados con la administración intramuscular de vacunas de ARNm encapsulado en LNP. Los animales a los que se les administró BNT162b2 o BNT162b3c provocaron respuestas de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 al final de las fases de dosificación y recuperación del estudio.

Otro de los estudios toxicológicos enviados (38166 realizados por BioNTech) que consistió en la administración de 4 vacunas de ARN formuladas con LNP una vez a la semana durante 2 o 3 administraciones en ratas Wistar fueron bien toleradas sin evidencia de toxicidad sistémica y produjo una reacción inflamatoria esperada. La evaluación de la inmunogenicidad demostró que todos los candidatos a vacuna BNT162 provocaron una respuesta de anticuerpos específicos de la proteína "spike" de SARS-CoV-2 dirigida contra el dominio S1 y el subdominio RBD. Las respuestas de anticuerpos detectadas mediante ELISA se tradujeron directamente en actividad neutralizante como se observa en la prueba de neutralización de pseudovirus VSV / SARS-CoV2-S con vacunas BNT162 que muestran títulos de anticuerpos específicos de antígeno más altos que también muestran un efecto de neutralización de virus más pronunciado. Los hallazgos de este estudio son reversibles, consistentes con los típicamente asociados con la administración intramuscular de antígenos y/o de LNP.

2.1. Efectos sobre la reproducción, fertilidad y acción teratogénica.

La evaluación de los efectos sobre toxicidad reproductiva y del desarrollo no se requiere para vacunas y tampoco el laboratorio envía antecedentes al respecto.

2.2. Efectos mutagénicos y carcinogénicos.

La evaluación de los efectos mutagénicos y carcinogénicos no se requieren para vacunas y tampoco el laboratorio envía antecedentes al respecto.

2.4. Estudios inmunogénicos.

Los estudios de inmunogenicidad en animales fueron realizados por BioNTech (Alemania). El estudio R-20-0085, investigó la inmunogenicidad de un ARNm modificado con nucleósidos (ARNm mod) que codifica la variante de antígeno 9 de las variantes generadas de la proteína S, BNT162b2. Se inmunizaron cuatro grupos de ocho ratones con dosis de 0,2 µg, 1 µg o 5 µg por animal del ARN mod encapsulado en LNP, o solo con el tampón (grupo control), mediante inyección intramuscular. Se recogió sangre los días 7, 14, 21 y 28 después de la inmunización para analizar la respuesta inmune de los anticuerpos mediante ELISA y la prueba de neutralización basada en pseudovirus (pVNT). El día 28, se recogieron los bazo para el aislamiento de esplenocitos y el análisis de las respuestas de las células T usando ensayos ELISpot específicos de interferón γ (IFN- γ). Se realizaron ensayos de Luminex y tinción de citocinas intracelulares (ICS) para evaluar las respuestas de las citocinas.

La vacuna en cuestión fue altamente inmunogénica; el tratamiento con todas las dosis de BNT162b2 probadas indujo una fuerte respuesta inmune durante el período de observación



de 28 días. El ELISA de IgG total mostró que la vacuna inducía una generación fuerte, dependiente de la dosis, de anticuerpos contra el antígeno S1 y el dominio de unión al receptor (RBD). Todos los ratones desarrollaron anticuerpos neutralizantes funcionales comenzando 14 días después de la inmunización y aumentando hasta el día final del estudio.

El estudio R-20-0112, se caracterizaron las respuestas de las células T y B, así como la capacidad de las células T CD8 + para matar las células presentadoras de antígenos virales inducidas por cuatro candidatos a la vacuna clínica del SARS-CoV-2. El estudio se dividió en dos partes, en la primera parte caracterizando a las candidatas BNT162a1 y BNT162b1, y la segunda parte caracterizando a BNT162b2 y BNT162c2. Para cada parte, ocho ratones por grupo se vacunaron con 5 µg de ARN encapsulado en nanopartículas lipídicas (LNP) o control también el día 0 mediante inyección intramuscular. Debido a la importante inducción significativa de respuestas de células T y B, estos resultados apoyan particularmente una evaluación clínica adicional de los candidatos a la vacuna del SARS-CoV-2 BNT162b1 y BNT162b2.

El estudio R-20-0211, evaluó las frecuencias de transfección (introducción de material genético externo en células eucariotas mediante plásmidos u otras herramientas para la transferencia) de las células HEK293T transfectadas con el fármaco BNT162b2 (BNT162b2-RNA) o con el producto farmacéutico (BNT162b2). Tanto BNT162b2-RNA como BNT162b2 condujeron a altas frecuencias de células transfectadas, mostrando las células transfectadas con BNT162b2 frecuencias de transfección ligeramente más altas en comparación con las células transfectadas con BNT162b2-RNA utilizando un reactivo de transfección comercial. No hubo diferencias en la viabilidad celular después de la transfección con BNT162b2-RNA o BNT162b2 en comparación con las células no transfectadas.

El estudio RH2020-01 fue realizado por Pfizer con el propósito de evaluar las respuestas inmunes provocadas por BNT162b2 en su versión 9 y la capacidad de la vacuna para proteger contra la exposición al SARS-CoV-2 en macacos rhesus (*Macaca mulatta*). Se demostró que BNT162b2 (V9), un ARNm modificado con nucleósido m1Ψ formulado con LNP que codifica el SARS-CoV-2 S capturado en una conformación de prefusión es altamente inmunogénico en macacos rhesus. BNT162b2 generó fuertes respuestas de linfocitos T CD4 + e IFN + CD8 + de tipo Th1 en macacos rhesus. El candidato a vacuna BNT162b2 protegió los pulmones de macacos rhesus inmunizados de la exposición al SARS-CoV-2 infeccioso, sin evidencia de mejora de la enfermedad provocada por la vacuna.

2.5. Estudios farmacocinéticos.

2.5.1. Estudios en animales:

Aunque según la " WHO Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines, WHO Technical Report Series, Nº 927, 2005", los estudios farmacocinéticos no son requeridos para las vacunas, el laboratorio Pfizer envía antecedentes al respecto.

El estudio PF-07302048/072424, de la vacuna BNT162 contiene dos nuevos excipientes, ALC-0315 y ALC-0159, en la LNP. El objetivo de este estudio fue evaluar la farmacocinética y la eliminación de ALC-0315 y ALC-0159 después de una única administración intravenosa en



bolo de un ARN mod codificante de luciferasa con una composición lipídica de nanopartículas idéntica a la de BNT162, a 1 mg/kg ratas Wistar. Las concentraciones plasmáticas de ALC-0315 y ALC-0159 (los nuevos excipientes de la vacuna BNT162) disminuyeron rápidamente, con $t_{1/2}$ inicial de 1,62 y 1,72 h, respectivamente. Luego, ALC-0315 y ALC-0159 se eliminaron del plasma, lo que resultó en una $t_{1/2}$ de eliminación terminal de 139 y 72,7 h, respectivamente.

Los estudios sobre metabolismo realizados por Medicilon (Shanghai) estudiaron la estabilidad metabólica *in vitro* de ALC-0315 en microsomas hepáticos de ratón, ratas, mono cynomolgus y ser humano, siendo estables después de aproximadamente 2 horas de incubación en todas estas especies. En hepatocitos CD-1/ICR, la estabilidad fue de aproximadamente 4 horas en todas estas especies. Semejantes resultados se obtuvieron con ALC-0159 con las mismas especies de hepatocitos *in vitro*.

En el estudio 043725, realizado por Pfizer, investigando la biotransformación de ALC-0159 y ALC-0315 *in vitro* e *in vivo* en ratas, se concluye que el metabolismo de ALC-0159 y ALC-0315 parece ocurrir relativamente lento en la mayoría de las especies *in vitro* e *in vivo*. En general, se puede concluir que tanto ALC-0159 como ALC-0315 se metabolizan por metabolismo hidrolítico de las funciones amida o éster, respectivamente, y este metabolismo hidrolítico se observa en todas las especies evaluadas.

2.5.2. Estudios humanos: Los estudios farmacocinéticos no son requeridos para las vacunas y tampoco el laboratorio envía antecedentes al respecto.

3. Estudios Clínicos:

NOTA DEL INFORMANTE.

Los estudios clínicos resumidos en esta sección fueron obtenidos de los antecedentes científicos enviados por PFIZER-BioNTech, titulados EUA 5-11 yo y sus subcarpetas Adm. Info y 5 Clinical Study Reports.

Los nuevos estudios clínicos son resumidos de los antecedentes científicos enviados por PFIZER-BioNTech, titulados Pfizer Bivalente y subcarpetas.

3.1 Estudios Fase I.

3.2 Estudios Fase II.

3.3 Estudios Fase III.

El laboratorio envía un estudio clínico (C4591007) de fase I/II/III un estudio de búsqueda de dosis, de etiqueta abierta de fase I para evaluar la seguridad y tolerabilidad y de fase II/III controlado con placebo, seguridad cegada por el observador y para evaluar la seguridad, tolerabilidad, inmunogenicidad y eficacia de los candidatos a la vacuna ARN del SARS-COV-2 contra el COVID-19 en niños y adolescentes sanos entre 5 y menores de 16 años.

Los objetivos de este estudio clínico fueron, según la fase los siguientes:



Fase 1: Describir los perfiles de seguridad y tolerabilidad de la vacuna profiláctica BNT162b2 en los grupos de edad definidos por el protocolo y se estudiaron por separado: 5 a <12 años, 2 a <5 años y de 6 meses a <2 años. Siguiendo este esquema, las dosis probadas y seleccionadas en cada grupo de edad durante la Fase 1 fueron: - 5 a <12 años: niveles de dosis de 10, 20, 30 µg; - 2 a <5 años: niveles de dosis de 3 y 10 µg, y - 6 meses a <2 años: nivel de dosis 3 µg. Basado en la revisión de seguridad e inmunogenicidad de la parte de Fase 1 del estudio, los niveles de dosis de BNT162b2 seleccionados fueron 10 µg para los 5 a <12 años y 3 µg para los 2 a <5 años y los grupos de edad de 6 meses a <2 años.

Fase 2/3: Evaluar la seguridad y tolerabilidad, inmunogenicidad, y eficacia (dependiendo de que se cumpla con los criterios de éxito para la inmunogenicidad puente y acumulación de un número suficiente de casos de COVID-19), de BNT162b2 según las dosis obtenidas en la Fase I de este estudio.

El análisis de lo denominado inmunogenicidad-puente (*immunobridging*) fue diseñado para comparar las respuestas de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos participantes dentro de cada grupo de edad en el estudio C4591007 a un grupo de participantes adultos (jóvenes 16 hasta los 25 años) en el estudio de eficacia C4591001.

En la Fase 2/3, el objetivo principal de inmunogenicidad fue demostrar la inmunogenicidad puente de la respuesta inmune provocada por la vacuna profiláctica BNT162b2 en participantes de Fase 2/3 sin evidencia serológica o virológica de infección anterior por SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la dosis 2, comparando niños en el grupo de edad de 5 a <12 años que recibieron BNT162b2 10 µg con participantes adultos de 16 a 25 años de edad de la Fase 2/3 del estudio de eficacia C4591001 que recibieron BNT162b2 en dosis de 30 µg.

En la Fase 1, para cada dosis de la vacuna/nivel de dosis/grupo de edad, las precauciones de seguridad incluyeron: evaluaciones de seguridad adicionales, inscripción controlada, aplicación de reglas de interrupción y revisión del IRC de los datos de seguridad para determinar si se puede continuar con el aumento de la dosis.

En la Fase 2/3 del estudio estuvo compuesta por los primeros 2.268 participantes inscritos (aleatorización 2: 1 entre BNT162b2 (n=1.518) y placebo (n=750), estratificado por grupos de edad con aproximadamente el 50% en cada estrato de edad) para evaluar los datos de seguridad a través de 7 días después de la segunda dosis y los datos de inmunogenicidad hasta 1 mes después de la dosis 2 de estos participantes de la fase 2/3.

Los resultados de seguridad de la fase I mostraron una alta frecuencia de reactogenicidad a los niveles de dosis de 20 y 30 µg en participantes de 5 a <12 años lo que contribuyó a la decisión de seleccionar una dosis más baja de 10 µg como el nivel de dosis final de la vacuna BNT162b2 para pasar a la Fase 2/3 para este grupo de edad. La decisión de selección del nivel de dosis para este grupo de edad se basó en los resultados de inmunogenicidad y seguridad de la Fase 1. BNT162b2 a 10 µg fue bien tolerada en participantes de 5 a <12 años según los resultados de seguridad de la Fase 1 disponibles lo que representa un seguimiento de aproximadamente 3 meses después de la dosis 2.



Los resultados de inmunogenicidad de la vacuna BNT162b2 obtuvo títulos sólidos de neutralización del 50% de SARS-CoV-2 a los 7 días después de la dosis 2 en ambos niveles de dosis probados (10 y 20 µg) cuando se administra a niños sanos de 5 a <12 años que no tenían evidencia de infección por SARS-CoV-2. Los GMT del día 7 posteriores a la dosis 2 fueron similar en los grupos de niveles de dosis de 10 y 20 µg probados en la Fase 1.

Los resultados de seguridad de la fase II/III mostraron una reactogenicidad en niños de 5 a <12 años que fue principalmente de leve a moderada y de corta duración, con una mediana de aparición de 1 a 4 días después de la dosificación y una resolución dentro de 1 a 2 días después del inicio. Las reacciones locales se presentaron predominantemente como dolor en el lugar de la inyección, que fue similar a lo que se informó anteriormente en el estudio C4591001 en los participantes ≥12 años; sin embargo, se produjo enrojecimiento e hinchazón de leve a moderado con más frecuencias en niños que las informadas previamente en el estudio C4591001. El perfil de EA observado en este estudio no sugirió ningún problema de seguridad serio para la vacuna BNT162b2 en niños de 5 a <12 años. A la fecha de corte de los datos, se informaron muy pocos EA de interés clínico en niños de 5 a <12 años y no se reportaron casos de miocarditis/pericarditis.

En general, el perfil de seguridad y tolerabilidad de la vacuna profiláctica BNT162b2 10 µg cuando se administra en dos dosis con 3 semanas de diferencia para aproximadamente 1500 niños de 5 a <12 años, que tenían al menos 2 meses de seguimiento desde que recibió su segunda dosis, refleja eventos apropiados para la edad que son consistentes con una población general pediátrica y el perfil de reactogenicidad conocido de BNT162b2.

En cuanto a los resultados de inmunogenicidad de este estudio en fase II/III, en los participantes pediátricos de 5 a <12 años donde se comparó el estudio C4591007 (que recibió BNT162b2 al nivel de dosis de 10 µg o placebo) con adultos jóvenes de fase 2/3 de 16 a 25 años en el estudio C4591001 (que recibieron BNT162b2 al nivel de dosis de 30 µg o placebo). Basado en la respuesta inmune al nivel de dosis de 10 µg de la vacuna BNT162b2 en SARS-CoV-2 50% pudo neutralizar los títulos en los participantes sin evidencia previa de infección por SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis. Los niños de 5 a <12 años cumplieron los criterios de éxito para la inmunogenicidad puente en los adultos jóvenes de 16 a 25 años que recibieron BNT162b2 en el nivel de dosis de 30 µg, tanto para GMR y diferencia en las tasas de sero-respuesta. Los criterios de éxito para GMR comparando niños 5 a <12 años a los adultos jóvenes de 16 a 25 años incluido con un límite inferior de dos lados y un IC del 95% para $GMR > 0,67$ y estimación puntual de $GMR \geq 0,8$, y para la tasa de respuesta serológica fue la más baja del IC del 95% bilateral para la diferencia en la tasa de respuesta serológica superior al -10%.

En general, según los títulos de neutralización del 50% del SARS-CoV-2, 1 mes después de la segunda dosis, los niños de 5 a <12 años tuvo una respuesta inmune similar a la serie primaria de dos dosis de BNT162b2 10 µg en comparación con adultos jóvenes de 16 a 25 años que recibieron dos dosis de BNT162b2 a una dosis de 30 µg.

Se planeaba realizar análisis de eficacia para el grupo de edad de 5 a <12 años solo cuando al menos hubiese 22 casos confirmados de COVID-19 que se hubiesen acumulado en los



participantes sin evidencia previa de Infección por SARS-CoV-2 antes o durante el régimen de vacunación y criterios de éxito para los que ya se ha cumplido la inmunogenicidad puente. A la fecha de corte de los datos (6 de septiembre de 2021), el número pre especificado de al menos 22 casos confirmados de COVID-19 no se habían alcanzado en este grupo de edad. Los resultados de eficacia se informarán en un momento posterior, cuando haya suficientes casos acumulados para realizar el análisis basado en eventos.

Como conclusión general podemos decir que la administración de BNT162b2 a 10 µg provocó GMT neutralizantes robustos en niños de 5 a <12 años que habían completado la serie primaria de dos dosis y que no tenían evidencia de Infección por SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la dosis 2. Los criterios de éxito para la inmunogenicidad-puente estuvieron basado en GMR y serorespuesta y ambos alcanzaron márgenes de diferencia preespecificados 1 mes después de la segunda dosis comparada con la respuesta a 1 mes después de la Dosis 2 en adultos jóvenes de 16 a 25 años. Los datos actuales de los participantes de 5 a <12 años en el estudio C4591007 demostraron que los niños que recibieron una dosis más baja de BNT162b2 10 µg tenían un sistema inmunológico comparable en respuestas a los participantes mayores que recibieron una dosis más alta de BNT162b2 30 µg. Datos de seguridad e inmunogenicidad-puente disponibles para el grupo de niños de 5 a <12 años en el estudio C4591007 respalda la eficacia y el perfil de seguridad satisfactorio del fármaco primario de la serie de dos dosis de BNT162b2 a 10 µg en este grupo de edad. **No se identificaron casos de miocarditis/pericarditis en participantes de 5 a <12 años en el estudio C4591007** durante al menos 2 meses de seguimiento después de la dosis 2, entre aproximadamente 1.500 participantes que recibieron BNT162b2.

El laboratorio envía un estudio clínico (C4591001) estudio de fase 1/2/3, controlado con placebo, aleatorizado, observador ciego, de búsqueda de dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna de ARN del SARS-CoV-2 contra el COVID-19 en individuos sanos.

Los objetivos de este estudio clínico fueron, según la fase los siguientes:

Fase 1: Describir los perfiles de seguridad y tolerabilidad de la vacuna profiláctica BNT162 en adultos sanos después de 1 o 2 dosis, con énfasis en las reacciones locales y sistémicas. Como objetivos secundarios describir las respuestas inmunitarias provocadas por la vacuna profiláctica BNT162 en adultos sanos después de 1 o 2 dosis, con énfasis en los títulos neutralizantes del SARS-CoV-2.

En forma exploratoria describir las respuestas inmunitarias provocadas por una tercera dosis de la vacuna profiláctica BNT162b2 administrado a adultos sanos 6 a 12 meses después de la segunda dosis de BNT162b1 o BNT162b2.

Fase 2/3: Evaluar la eficacia de la profilaxis de la vacuna BNT162b2 confirmada contra COVID-19 que ocurre a partir de 7 días después la segunda dosis en participantes con o sin evidencia de infección antes de la vacunación, en base a la incidencia de COVID-19 por 1.000 personas-años de seguimiento basado en datos del laboratorio central, o confirmado localmente (NAAT) en participantes sin evidencia serológica o virológica (hasta 7 días después de la recepción de la segunda dosis) de una infección anterior por SARS-CoV-2.



El objetivo primario de seguridad fue definir el perfil de seguridad de BNT162b2 profiláctica en los primeros 360 participantes aleatorizados (Fase 2), o en todos los participantes (Fase 2/3), o en aquellos participantes de 12 a 15 años en la Fase 3. Describir la seguridad y la tolerabilidad del perfil de BNT162b2_{SA} (vacuna que codifica la variante Beta identificada en Sudáfrica) dado como 1 o 2 dosis a participantes experimentados BNT162b2, o como 2 dosis para participantes sin experiencia en BNT162b2.

El objetivo primario de inmunogenicidad fue demostrar la no inferioridad de la respuesta inmune anti-cepa de referencia después de una tercera dosis de BNT162b2 a 30 µg en comparación con la administración después de 2 dosis de BNT162b2, en los mismos individuos. Demostrar la no inferioridad de la respuesta inmune anti-SA después de 1 dosis de BNT162b2_{SA} en comparación con la respuesta inmune anti-cepa de referencia después de 2 dosis de BNT162b2, en los mismos individuos.

El estudio consta de 2 partes. Fase 1: para identificar la(s) vacuna(s) candidata(s) preferida(s) y el(los) nivel(es) de las dosis; Fase 2/3: una cohorte ampliada y parte de eficacia. El estudio evaluará la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de 2 diferentes candidatos a vacunas de ARN de SARS-CoV-2 contra COVID-19 y la eficacia de 1 candidato: - Como un programa de 2 dosis (separadas por 21 días); - En varios niveles de dosis diferentes en la Fase 1; - Como refuerzo; - En 3 grupos de edad (Fase 1: 18 a 55 años, 65 a 85 años; - Fase 2/3: ≥12 años de edad [estratificados en 12-15, 16-55 o >55 años]).

Este estudio fundamental de fase 1/2/3 (C4591001) de candidatos a vacunas de ARN del SARS-CoV-2, iniciado en abril de 2020, está en curso y los participantes continúan siendo evaluados

En la Fase 1, cada grupo (candidato a vacuna/nivel de dosis/grupo de edad) estará compuesto por 15 participantes; 12 participantes serán aleatorizados para recibir vacuna activa y 3 para recibir placebo. En esta fase se estudiarán 13 grupos, correspondientes a un total de 195 participantes. Participantes de la fase 1 que originalmente recibieron BNT162b1 o BNT162b2 en niveles de dosis de 10, 20 o 30 µg en las dosis 1 y 2 se ofrecerá una dosis adicional de BNT162b2 en 30 µg aproximadamente de 6 a 12 meses después de la segunda dosis de BNT162.

Para personas ≥12 años, se seleccionó BNT162b2 de 30 µg luego de una revisión de datos de inmunogenicidad y seguridad de la fase 1 del estudio C4591001, así como datos no clínicos. Esta dosis y construcción proporcionaron la combinación óptima de un perfil de reactogenicidad favorable y una respuesta inmune robusta que probablemente brinde protección contra COVID-19. Esta dosis fue utilizada para evaluaciones de capacidad de refuerzo de la administración de la dosis 3 y la dosis 4 de la vacuna "padre" (es decir, original), monovalente BNT162b2 OMI y bivalente BNT162b2 + BNT162b2 OMI.

En la Fase 2/3, una vez seleccionada la dosis y tipo de vacuna, los participantes en esta fase tendrán ≥12 años, estratificados de la siguiente manera: 12 a 15 años, 16 a 55 años o >55 años. El estrato de 12 a 15 años comprenderá hasta aproximadamente 2000 participantes inscritos en los sitios de investigación seleccionados. Los primeros 360 participantes inscritos (180 con vacuna activa y 180 con placebo, estratificados igualmente entre 18 a 55



años y >55 a 85 años) comprenderá la porción de "Fase 2". En la Fase 3, se anticipan hasta aproximadamente 2000 participantes, inscritos en sitios seleccionados y tener de 12 a 15 años.

Los resultados de inmunogenicidad demostraron que la variante SARS-CoV-2 SA con títulos neutralizantes al 50% 1 mes después de la dosis 2 de BNT162b2_{SA} 30 µg fueron no inferiores a los títulos de la cepa de referencia y superiores a los títulos de la variante SA 1 mes después de la dosis 2 de BNT162b2 30 µg. La diferencia porcentual en las tasas de respuesta serológica 1 mes después de la dosis 2 de BNT162b2_{SA} 30 µg para la variante SA no fue inferior a la cepa de referencia y superior a la Variante SA 1 mes después de la dosis 2 de BNT162b2 30 µg.

En lo que respecta a seguridad fueron generalmente similares en frecuencia después de cada dosis y los eventos sistémicos generalmente aumentaron en frecuencia y gravedad después de la dosis 2 en comparación con la dosis 1. Los eventos locales y sistémicos fueron bien tolerados y de corta duración (duraciones medias de 1,0 a 2,0 días). La mayoría de los eventos de reactividad fueron de gravedad leve o moderada. No se informaron eventos de grado 4.

El laboratorio envía un subestudio de fase 3 (C4591031 subestudio E) protocolo maestro para evaluar dosis adicionales de BNT162b2 en individuos sanos previamente vacunados con BNT162b2, mayores de 55 años. Este estudio ha sido diseñado para evaluar la dosis alta de BNT162b2 OMI (60 µg), la dosis alta de BNT162b2 (60 µg), y una combinación de dosis alta de BNT162b2 OMI y BNT162b2 (30 µg de cada uno), en comparación con BNT162b2 OMI 30 µg, BNT162b2 30 µg y una combinación de BNT162b2 OMI y BNT162b2 (15 µg de cada uno), administrados como una cuarta dosis, que puede mejorar la protección, particularmente en personas mayores.

El objetivo primario principal es describir la seguridad y perfil de tolerabilidad de BNT162b2 (30 µg o 60 µg), BNT162b2 OMI (30 µg o 60 µg), y BNT162b2 bivalente y BNT162b2 OMI (30 µg o 60 µg) administrado como una cuarta dosis a pacientes vacunados con anterioridad con BNT162b2 >55 años. Aproximadamente 1.920 participantes >55 años y 990 participantes de 18 a 55 años que han recibido 3 dosis previas de BNT162b2 (dosis de 30 µg), con la mayoría dosis reciente de 5 a 12 meses antes de la aleatorización, se inscribieron en los sitios de investigación en los EE.UU. solamente. Este informe presenta datos provisionales solo para participantes mayores de 55 años.

Los resultados de este subestudio mostraron en personas con experiencia en vacunas, las respuestas de refuerzo a la vacuna modificada con Ómicron mayor inmunogenicidad para la neutralización de Ómicron BA.1 y se mantuvo una respuesta fuerte de títulos de neutralización a la cepa de referencia y la variante Delta. Las vacunas modificadas con Ómicron bivalente (BNT162b2 + BNT162b2 OMI 30 µg y 60 µg) cumplieron los criterios de superioridad contra Ómicron BA.1 y respuesta de no inferioridad a la cepa de referencia. Ómicron monovalente- vacuna modificada BNT162b2 OMI 60 µg alcanzó super superioridad a Ómicron BA1 y tuvo una respuesta similar a la cepa de referencia. Aunque no se reclama formalmente debido a la multiplicidad, la vacuna monovalente modificada



con Ómicron BNT162b2 OMI 30 µg también tuvo GMR y menor límite del IC del 95 % (>1,5) compatible con el criterio de super superioridad.

El laboratorio envía un subestudio de fase 3 (C4591031 subestudio D) protocolo maestro para evaluar dosis adicionales de BNT162b2 en individuos sanos previamente vacunados con BNT162b2, estudio conducido en 27 sitios in los EE UU entre el 24 de enero 2022 y el 11 de marzo 2022. Este subestudio D ha sido diseñado para evaluar una vacuna específica de Ómicron. Pfizer ha desarrollado una nueva vacuna, BNT162b2 OMICRON, que es una vacuna BNT162b2 RNA-LNP que utiliza ARN modificado y que codifica la P2 S que contiene mutaciones específicas de variantes de Ómicron (B.1.1.529 subvariante BA.1). Esta nueva vacuna se utilizará en el subestudio D para evaluar la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de BNT162b2 OMI dentro de 3 cohortes diferentes.

El objetivo principal fue describir la seguridad y perfil de tolerabilidad de BNT162b2 OMI dado como la tercera, cuarta o quinta dosis de BNT162b2-participantes experimentados, o como una serie de 2 dosis a la vacuna COVID-19-participantes "naïve". El objetivo principal inmunogénico fue demostrar la superioridad con respecto al nivel de título neutralizante y no inferioridad con respecto a la tasa de serorespuesta del anti-Ómicron después de 1 dosis de BNT162b2 OMI en comparación después de 1 dosis de BNT162b2 administrada como tercera dosis en sujetos BNT162b2-experimentados. Aproximadamente 1.420 participantes debían ser inscritos en el estudio en 3 cohortes diferentes. De ellos aproximadamente 600 participantes debían inscribirse en el estudio en la Cohorte 2. En total, 315 participantes fueron aleatorizados para recibir la primera vacunación del estudio (Dosis 4) de BNT162b2 OMI y 325 participantes fueron aleatorizados para recibir una dosis 4 de BNT162b2, reflejando la proporción de aleatorización 1:1.

Las conclusiones de este subestudio D, en los participantes de ≥ 18 a ≤ 55 años, para la variante de Ómicron BNT162b2 OMI, 30 µg se cumplieron los criterios preespecificados de superioridad con respecto a GMR y no inferioridad con respecto a la tasa de respuesta serológica en comparación con BNT162b2 30 µg cuando se administra como una cuarta dosis. No hubo desbalances por casos de COVID-19 acumulados hasta la fecha de corte de datos en el Grupo OMI BNT162b2 (n=5) y grupo BNT162b2 (n=4), y no hubo casos graves. Para el grupo OMI BNT162b2, el inicio ocurrió dentro de las 2 semanas posteriores a la dosis 4.

El perfil de tolerabilidad y seguridad de BNT162b2 OMI 30 µg y BNT162b2 30 µg hasta 1 mes después de la vacunación con la cuarta dosis (hasta la fecha de corte de datos) fue aceptable y consistente con resultados previamente informados en ensayos clínicos para BNT162b2 30 µg en este grupo de edad.

3.4 Comentario global.

La VACUNA CONTRA SARS-CoV-2 de PFIZER-BioNTech, fue aprobada por la FDA el 11 de diciembre de 2020, como uso de emergencia en la prevención del COVID-19, para sujetos desde los 16 años en adelante. El 10 de mayo de 2021, la FDA autoriza el uso de esta vacuna en sujetos de 12 a 15 años, en base a los antecedentes enviados por PFIZER-BioNTech. El 29 de octubre del 2021, la FDA autoriza el uso de emergencia de esta vacuna de PFIZER-



BioNTech en una población entre los 5 y 11 años. Autoriza además al cambio del tampón utilizado en las vacunas anteriores de un buffer de fosfato por un buffer de trometamina (Tris).

El 23 de agosto de 2021, la FDA anunció la primera aprobación de una vacuna contra el COVID-19. La vacuna se conoce como Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, y la vacuna aprobada se comercializa como COMIRNATY®, para la prevención de COVID-19 en personas mayores de 12 años. El 17 de junio de 2022, la FDA autoriza las vacunas Moderna y Pfizer-BioNTech COVID-19 para niños de hasta 6 meses de edad.

El laboratorio Pfizer desarrolló una vacuna (BNT162b2), una nano partícula lipídica (LNP) formulada con N1-metil-pseudouridina (m1Ψ) candidata a vacuna de ARNm modificado con nucleósidos (modRNA) que codifica P2 S con un sitio de escisión de furina nativa que da como resultado la escisión de dos fragmentos S1 y S2.

El propósito del estudio C4591007, por Pfizer/BioNTech fue la autorización de uso de emergencia (EUA) para las personas de 5 a <12 años para recibir la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2) a la dosis de 10 µg como una serie primaria de dos dosis administradas con 3 semanas de diferencia. Este estudio se basa en los datos de seguridad e inmunogenicidad de aproximadamente 2250 participantes (1500 receptores de la vacuna y 750 receptores de placebo) de 5 a <12 años con al menos 2 meses de datos de seguridad siguientes a la segunda dosis en este estudio. La dosis de 10 µg se seleccionó cuidadosamente como la dosis óptima para estos sujetos entre 5 a <12 años según los resultados de seguridad e inmunogenicidad de encontrados en la Fase 1 de este estudio. Hay que hacer notar que la dosis de 10 µg solo es técnicamente factible con una nueva formulación de un buffer tris/sacarosa, la cual fue también aprobada por la FDA. La efectividad de la dosis de 10 µg en el grupo de edad de 5 a <12 años se infiere sobre la base del exitoso análisis comparativo de la inmunogenicidad comparativa de la respuesta de los anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 en este grupo de edad en el estudio C4591007 a un grupo de participantes adultos jóvenes de 16 a 25 años de edad en el estudio de eficacia C4591001. Datos de la fase II/III de aproximadamente 2250 niños de 5 a <12 años con un tiempo de seguimiento de al menos 2 meses después de la segunda dosis, se demostró que BNT162b2 a 10 µg era seguro y bien tolerado.

La reactogenicidad en niños de 5 a <12 años fue principalmente de leve a moderada y de corta duración, con una mediana de aparición de 1 a 4 días después de la dosificación (la mayoría dentro de una mediana de 2 días después de la dosis) y una resolución dentro de 1 a 2 días después del inicio. Las reacciones locales fueron similares al estudio C4591001, en una población de > de 12 años (dolor en el sitio de inyección), sin embargo, se produjo enrojecimiento e hinchazón de leve a moderado con mayor frecuencia en los niños que las informadas en el estudio C4591001. El perfil de eventos adversos (EA) observado en este estudio no sugirió ningún problema de seguridad grave para la vacunación con BNT162b2 en niños de 5 a <12 años.

Basado en la respuesta inmune al nivel de dosis de 10 µg de BNT162b2 en SARS-CoV-2, 50% neutralizó los títulos en los participantes sin evidencia previa de infección por SARS-COV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, y los niños de 5 a <12 años cumplieron los criterios de éxito para la inmunogenicidad puente frente a la respuesta inmune en adultos jóvenes de 16 a 25 años que recibieron BNT162b2 a 30 µg, tanto para la relación media



geométrica (GMR) como para la diferencia en las tasas de respuesta serológica. Los criterios de éxito de GMR comparando los de niños de 5 a <12 años con los adultos jóvenes de 16 a 25 años incluyó un menor límite del IC del 95% bilateral para $GMR > 0,67$ y una estimación puntual de $GMR \geq 0,8$, y para la tasa de serorespuesta fue el límite inferior del IC del 95% bilateral para la diferencia en la serorespuesta con una tasa superior al -10%.

La prevención de COVID-19 proporciona beneficios de salud directos a los niños y beneficios tanto en la esfera educativa y de desarrollo social indirectos que se puede anticipar en función de aliviar la interrupción de la educación en persona causada por brotes en los entornos escolares por el COVID-19. Aumentar la proporción de la población en general con inmunidad para el SARS-CoV-2, al inmunizar a los niños también podría contribuir a la contención de la pandemia.

Este estudio fundamental de fase 1/2/3 (C4591001) de candidatos a vacunas de ARN del SARS-CoV-2, iniciado en abril de 2020, está en curso y los participantes continúan siendo evaluados. La fase 1 evaluó los resultados de seguridad e inmunogenicidad en participantes adultos sanos en todos los niveles de dosis de 2 vacunas candidatas, BNT162b1 y BNT162b2. La reactogenicidad de la Fase 1 y los perfiles de inmunogenicidad, combinados con los datos de estudios no clínicos en animales disponibles, condujeron a la selección de BNT162b2 en el nivel de dosis de 30 μg para avanzar a la evaluación de Fase 2/3.

La fase 2/3 evaluó la eficacia de BNT162b2 30 μg y proporcionó seguridad, eficacia, y datos de inmunogenicidad en una población más grande.

BNT162b2_{SA} (vacuna que codifica la variante Beta identificada en Sudáfrica) 30 μg , cuando se administra en 2 dosis a participantes sin experiencia previa con BNT162b2 o como 1 o 2 dosis de refuerzo a participantes con experiencia en BNT162b2 que recibieron dos dosis previas, demostró ser seguro y tolerable, consistente con la reactogenicidad y el perfil de seguridad observado para BNT162b2 30 μg .

En general, 30 μg de BNT162b2_{SA} administrados como una serie de 2 dosis proporciona una fuerte respuesta de anticuerpos neutralizantes a la variante SA, al tiempo que proporciona cierta respuesta de anticuerpos neutralizantes a la cepa de referencia. Basado en la totalidad de los datos para todos los grupos de refuerzo evaluados en este informe, BNT162b2_{SA} 30 μg puede proporcionar una mayor protección contra la variante SA al mismo tiempo que proporciona protección contra la cepa de referencia en comparación con BNT162b2 30 μg .

En general, 30 μg de BNT162b2_{SA} administrados como una serie de 2 dosis proporciona una respuesta fuerte de anticuerpos neutralizantes a la variante SA, al tiempo que proporciona cierta respuesta de anticuerpos neutralizantes a la cepa de referencia.

El subestudio C4591031 E, ha sido diseñado para evaluar la dosis alta de BNT162b2 OMI (60 μg), la dosis alta de BNT162b2 (60 μg), y una combinación de dosis alta de BNT162b2 OMI y BNT162b2 (30 μg de cada uno), en comparación con BNT162b2 OMI 30 μg , BNT162b2 30 μg y una combinación de BNT162b2 OMI y BNT162b2 (15 μg de cada uno), administrados como una cuarta dosis, que puede mejorar la protección, particularmente en personas mayores.



En personas con experiencia en vacunas, las respuestas de refuerzo a la vacuna modificada con Ómicron mostraron una mayor inmunogenicidad para la neutralización de Ómicron BA.1 y se mantuvo robusto los títulos de neutralización a la cepa de referencia y la variante Delta. La vacuna bivalente modificada con Ómicron (BNT162b2 + BNT162b2 OMI 30 µg y 60 µg) cumplieron los criterios de superioridad contra Ómicron BA.1 y respuesta de no inferioridad a la cepa de referencia. La vacuna Ómicron monovalente-modificada BNT162b2 OMI 60 µg alcanzó supersuperioridad a Ómicron BA1 y tuvo una respuesta similar a la cepa de referencia. Estos resultados sugieren un beneficio clínico mejorado anticipado contra COVID-19 debido a Ómicron con un Ómicron-vacuna modificada en comparación con la vacuna prototipo actual como cuarta dosis de refuerzo.

El Subestudio C4591031 D, ha sido diseñado para evaluar una vacuna específica de Ómicron. En total, 315 participantes fueron aleatorizados para recibir la primera vacunación del estudio (Dosis 4) de BNT162b2 OMI y 325 participantes fueron aleatorizados para recibir una dosis 4 de BNT162b2, reflejando la proporción de aleatorización 1:1, estudio que concluye que para la variante de Ómicron BNT162b2 OMI, 30 µg se cumplieron los criterios preespecificados de superioridad con respecto a GMR y no inferioridad con respecto a la tasa de respuesta serológica en comparación con BNT162b2 30 µg cuando se administra como una cuarta dosis.

4. Referencias:

NOTA DEL INFORMANTE: Solo se consignan los estudios derivados de los ensayos clínicos efectuados por el laboratorio y/o sus investigadores.

Estudios preclínicos:

- Sin referencias bibliográficas.

Estudios clínicos de Fase I/II:

- Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine. BNT162b1 in adults. Nature. 2020;10.1038/s41586-020-2639-4.

Estudios clínicos de Fase III:

- Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020;383(27):2603-2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577
- Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. This article was published on September 15, 2021, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2110345.
- Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. This article was published on April 13, 2022, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2201688.
- Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. N Engl J Med 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2027906.
- Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. Nat Med. 2021;27(4):620-621. doi:10.1038/s41591-021-01270-4
- Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. N Engl J Med. 2021;384(15):1466-1468. doi:10.1056/NEJMc2102017



5. **Crítica Folleto Médico:**
Aun no hay un Folleto médico.

6. **Comentarios y Conclusiones:**

Estas vacunas desarrolladas por Pfizer-BioNTech, con esta tecnología de la vacuna de ARN mensajero (ARNm) permiten entregar información genética precisa que codifica un antígeno viral junto con un efecto adyuvante intrínseco a las células presentadoras de antígeno. Se ha demostrado en ensayos clínicos que las vacunas de ARN formuladas con liposomas y LNP para la prevención de enfermedades infecciosas y para el tratamiento del cáncer son seguras y bien toleradas. En general, el perfil de seguridad y tolerabilidad de BNT162b2 10 µg cuando se administra en dos dosis con 3 semanas de diferencia para aproximadamente 1500 niños de 5 a <12 años, que tenían al menos 2 meses de seguimiento desde que recibió su segunda dosis, refleja eventos apropiados para la edad que son consistentes con una población general pediátrica y el perfil de reactogenicidad conocido de BNT162b2.

En general, los posibles riesgos y beneficios de la dosis de 10 µg de la vacuna de Pfizer-BioNTech COVID-19 en individuos de 5 a <12 años, tal como lo demuestra el perfil de seguridad es aceptable y los datos de efectividad (a través de inmunogenicidad puente), se equilibran a favor de los beneficios potenciales para prevenir el COVID-19 en niños de 5 a <12 años.

Por todo lo expuesto, en mi opinión es una vacuna segura por el estudio clínico C4591007 de fase 1/2/3 que produce una buena inmunogenicidad reforzada con la segunda dosis en población de 5 a <12 años.

Las variantes genéticas del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) continúan a alterar drásticamente el panorama de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). La reciente variante de preocupación descrita designada Ómicron (B.1.1.529) se ha extendido rápidamente por todo el mundo y ahora es responsable de la mayoría de los casos de COVID-19 en muchos países.

A la luz de las incógnitas sobre la duración de la protección, así como de las variantes de preocupación emergentes, es importante comprender la potencialidad de BNT162 y la posible protección heteróloga contra las variantes de preocupación emergentes.

Los estudios enviados en esta oportunidad por Pfizer-BioNTech (C4591001 y C4591031 Subestudio E y subestudio D de fase 3) de la administración de una vacuna, como dosis de refuerzo (cuarta dosis) de una vacuna bivalente Ómicron (BA.1) modificada, (BNT162b2 + BNT162b2 OMI 30 µg), administrado ≥4 meses después de la tercera dosis, basados en estos estudios, que demuestran la seguridad, tolerabilidad e inmunidad en la respuestas (es decir, efectividad) en aproximadamente 1.840 participantes adultos (>55 años) hasta 1 mes después de la dosis 4 de seguimiento, ameritan su uso.



En representación de la Sociedad de Farmacología de Chile afirmo que el experto que realizó el presente informe no presenta un conflicto de interés con la empresa que solicita este registro sanitario.

Dr. Javier Bravo V.
Presidente
Sociedad de Farmacología de Chile



SANTIAGO, Septiembre 06 de 2022



Valparaíso, 15 de diciembre de 2022

OFICIO N° 151-2022

La **COMISIÓN DE SALUD** acordó solicitar a esa Secretaría de Estado, tener a bien, informar sobre los siguientes temas:

a) Cuáles fueron los argumentos científicos y médicos que sustentaron la autorización de las vacunas bivalentes, teniendo en consideración la falta de actualización, escasez de datos clínicos, seguridad y, utilización en grupos no estudiados.

b) Remitir antecedentes sobre la necesidad de vacunar con plataformas de ARNms frente a condiciones epidemiológicas distintas a las del 2020-2021, teniendo en consideración los nuevos datos de efectividad real y eventos adversos descritos en la literatura durante los años de la pandemia.

c) Posibilidad de entregar a todo paciente que reciba una vacuna con autorización de emergencia, un consentimiento informado completo y actualizado con los potenciales riesgos y beneficios asociados.

Lo que tengo a honra poner en conocimiento de US., en cumplimiento del mencionado acuerdo y por orden de su Presidente, diputado **Tomás Lagomarsino Guzmán**.

Dios guarde a US.,

ANA MARIA SKOKNIC DEFILIPPIS
Abogado - Secretaría de Comisiones

A LA MINISTRA DE SALUD, SEÑORA XIMENA AGUILERA SANHUEZA.

Comisión de Salud Cámara de Diputados
Congreso Nacional de Chile
saludcam@congreso.cl 032-2505520



Firmado electrónicamente
<https://extranet.camara.cl/verificardoc>
Código de verificación: 853909A8EC66BAAE

Firmado por ANA MARÍA SKOKNIC
DEFILIPPIS
Fecha 15/12/2022 14:28:16 CLST



ID 1109

ORD. A 111 N°

2766

ANT. : Oficio N°152-2022 de fecha 15.12.2022 de la Comisión de Salud de la Cámara de Diputadas y Diputados.

MAT. : Informa sobre las cifras de VIH/SIDA a nivel nacional, desagregadas por región.

Santiago,

DE : **SRA. MINISTRA DE SALUD**

18 JUL 2023

A : **H. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE SALUD
DE LA CÁMARA DE DIPUTADAS Y DIPUTADOS**

Junto con saludar, hemos recibido el documento señalado en el antecedente, mediante el cual solicita se le informe sobre las cifras de VIH/SIDA a nivel nacional, desagregadas por región.

Al respecto, a continuación se presenta el reporte sobre los datos actualizados del año 2022 de VIH/SIDA, usando como fuente de información el número de casos de VIH/SIDA confirmados por el Instituto de Salud Pública (ISP), que corresponden al total de nuevos casos diagnosticados por año.

Resumen situación de nuevos diagnósticos por VIH/SIDA en Chile, año 2022:

- Durante el año 2022, el ISP confirmó un total de 5.055 nuevos casos diagnosticados por VIH, representando una tasa de 25,5 casos por cien mil habitantes (habs.) (Tabla 1).
- En cuanto a la edad, las mayores tasas se observaron en el grupo de 25 a 34 años, presentando tasas sobre los 65 casos por cien mil habs. Otros grupos con alta tasa son el de 20 a 24 años y el de 35 a 49 años, ambos con tasas de 46 por cien mil habs. (Tabla 1).
- En el año 2022 se presentaron 15 casos de VIH/SIDA en niños menores de 15 años.
- Según sexo, las mayores tasas se observaron en hombres en todos los grupos de edad de 15 años y más. A nivel nacional, la tasa de hombres fue de 42,5 casos por cada cien mil habs.; y la de mujeres, de 8,9 casos por cien mil habs. (Tabla 1). Lo anterior presenta una relación de sexos de: 4,6 hombres por cada mujer diagnosticada con VIH/Sida.
- Las mayores tasas de nuevos diagnósticos se presentaron en las regiones de Arica y Parinacota (49,7), Tarapacá (45,9), Antofagasta (38,8) y Metropolitana (32,8). En todas las regiones la tasa de hombres superó a la de mujeres (Tabla 2).

En tablas 1 y 2, se encuentra el detalle de las cifras del año 2022 de los nuevos diagnósticos confirmados y sus tasas por cien mil habitantes, según sexo y grupo quinquenal de edad para el nivel nacional y por sexo, desglosado para las 16 regiones de Chile.

Tabla 1: Casos y tasas* de nuevos diagnósticos de VIH/Sida según sexo y grupos quinquenales de edad, Chile 2022.

Grupo de edad	Número de casos			Tasas*		
	Mujeres	Hombres	Total	Mujeres	Hombres	Total
00-04 años	5	5	10	0,9	0,8	0,8
05-09 años	1	1	2	0,2	0,2	0,2
10-14 años	2	1	3	0,3	0,2	0,2
15-19 años	22	86	108	3,6	13,7	8,8
20-24 años	83	561	644	12,2	80,1	46,7
25-29 años	141	922	1063	17,9	114,0	66,7
30-34 años	161	944	1105	19,3	109,7	65,1
35-39 años	124	561	685	16,9	74,7	46,2
40-44 años	112	398	510	16,3	57,4	37,0
45-49 años	92	231	323	13,9	35,3	24,5
50-54 años	64	191	255	10,3	31,7	20,8
55-59 años	49	121	170	8,0	21,0	14,4
60-64 años	26	59	85	4,8	11,9	8,2
65-69 años	9	43	52	1,9	10,6	6,0
70-74 años	5	20	25	1,4	6,8	3,9
75-79 años	3	9	12	1,2	4,6	2,7
80 años y más	0	3	3	0,0	1,4	0,5
Chile	899	4156	5055	8,9	42,5	25,5

Fuente: Confirmación de nuevos diagnósticos del ISP

*Tasas por cien mil hab.

Tabla 2: Casos y tasas* de nuevos diagnósticos de VIH/Sida según sexo y regiones de Chile 2022:

Región	Número de casos			Tasas*		
	Mujeres	Hombres	Total	Mujeres	Hombres	Total
Arica y Parinacota	36	92	128	28,1	70,9	49,7
Tarapacá	38	144	182	19,3	72,0	45,9
Antofagasta	50	225	275	14,2	63,0	38,8
Atacama	20	65	85	12,7	40,5	26,7
Coquimbo	34	149	183	7,8	35,4	21,3
Valparaíso	79	330	409	7,7	33,8	20,5
Metropolitana	428	2301	2729	10,2	56,0	32,8
O'Higgins	46	159	205	9,1	31,5	20,3
Maule	44	129	173	7,5	22,8	15,0
Ñuble	6	26	32	2,2	10,4	6,2
Bío Bío	33	213	246	3,8	26,1	14,7
Araucanía	20	82	102	3,8	16,4	10,0
Los Ríos	11	47	58	5,3	23,5	14,2
Los Lagos	43	149	192	9,5	33,2	21,3
Aysén	5	16	21	9,3	29,3	19,4
Magallanes	6	29	35	6,7	31,5	19,3
Chile	899	4156	5055	8,9	42,5	25,5

Fuente: Confirmación de nuevos diagnósticos del ISP

*Tasas por cien mil hab.

A la espera de haber cumplido los requerimientos de su solicitud,

Se despide afectuosamente,



DRA. XIMENA AGUILERA SANHUEZA
MINISTRA DE SALUD

Subsecretaría de Salud Pública	AM	VB
Jefatura Gabinete Ministra	MA	MA
Jefatura Gabinete SSP	FR	FR
Jefatura Dpto. Control de Gestión Ministerial	CC	CC
Asesor Legislativo Ministerial	ENA	ENA
Jefatura DIPRECE(S)	ACC	ACC
Jefatura Dpto. Epidemiología	CG	CG
Jefatura Unidad OIRS	ATT	ATT

Distribución:

- Gabinete Sra. Ministra de Salud.
- Gabinete Subsecretaría de Salud Pública.
- DIPRECE.
- DIPLAS.

Unidad de Atención al Usuario

- Oficina de Partes.



Valparaíso, 15 de diciembre de 2022

OFICIO N° 152-2022

La **COMISIÓN DE SALUD** acordó solicitar a esa Secretaría de Estado, tener a bien, informar pormenorizadamente sobre las cifras actuales del VIH/SIDA a nivel nacional, desagregado por región.

Lo que tengo a honra poner en conocimiento de US., en cumplimiento del mencionado acuerdo y por orden de su Presidente, diputado **Tomás Lagomarsino Guzmán**.

Dios guarde a US.,

ANA MARIA SKOKNIC DEFILIPPIS
Abogado-Secretaria de Comisiones

A LA MINISTRA DE SALUD, SEÑORA XIMENA AGUILERA SANHUEZA.

Comision de Salud Cámara de Diputados
Congreso Nacional de Chile
saludcam@congreso.cl 032-2505520



Firmado electrónicamente

<https://extranet.camara.cl/verificardoc>

Código de verificación: 55D454F6170B4AF2

Firmado por ANA MARÍA SKOKNIC
DEFILIPPIS
Fecha 15/12/2022 14:28:29 CLST



Valparaíso, 4 de julio de 2023

OFICIO N° 273-2023

La **COMISIÓN DE SALUD** acordó reiterar la solicitud de los oficios N°s 151 y 152, de los cuales se adjunta copia, enviados al Ministerio de Salud, con fecha 15 de diciembre de 2022 y que aún no tienen respuesta.

.Lo que tengo a honra poner en conocimiento de US., en cumplimiento del mencionado acuerdo y por orden de su Presidenta, diputada **Ana María Gazmuri Vieira**.

Dios guarde a US.,

ANA MARIA SKOKNIC DEFILIPPIS
Abogado-Secretaria de Comisiones

A LA MINISTRA DE SALUD, SEÑORA XIMENA AGUILERA SANHUEZA.

Comision de Salud Cámara de Diputados
Congreso Nacional de Chile
saludcam@congreso.cl 032-2505520



Firmado electrónicamente

<https://extranet.camara.cl/verificardoc>

Código de verificación: 20926DCD96D828A4

Firmado por Ana MARÍA SKOKNIC
DEFILIPPIS
Fecha 06/07/2023 14:13:10 CLT