

## **RECOMENDACIÓN PROVISORIA DEL CAVEI PARA LA PRIORIZACIÓN INICIAL DE GRUPOS A VACUNAR CONTRA SARS-CoV-2 EN CONTEXTO DE SUMINISTRO LIMITADO DE VACUNAS**

**Enmienda del 22 de diciembre que modifica la Tabla 2 y elimina la Figura 1 de la versión del 2 de diciembre 2020**

*Este documento complementa el “Pronunciamiento interino del CAVEI sobre grupos objetivo de vacunar contra SARS-CoV-2” publicado el 30 de junio de 2020 (1), considerando el avance de los estudios clínicos relacionados a vacunas y el mayor conocimiento del comportamiento epidemiológico de la pandemia hasta la fecha y un escenario inicial con suministro limitado de dosis. Considera, además, que la población incluida en los estudios clínicos en fase 3 de las vacunas candidatas contra SARS-CoV-2 son adultos de 18 y más años, sanos o con comorbilidades controladas.*

*En vista de que la producción de vacunas COVID-19 con licencia de uso tendrá una máxima capacidad y de que, consecuentemente, el suministro de vacuna a los países será limitado en la primera etapa, resulta necesario priorizar el acceso a vacuna COVID-19 entre la población residente en Chile para este período. Para esta recomendación, los criterios aplicados a la priorización de grupos objetivo de vacunar contra SARS-CoV-2 son el de preservar la respuesta sanitaria, maximizar beneficios individuales y colectivos, reducir la morbilidad y mortalidad por COVID19, y restablecer y mantener funciones del Estado y actividades y servicios sociales esenciales (2).*

### **Antecedentes**

#### **1. Aspectos epidemiológicos**

SARS-CoV-2 es el mayor desafío sanitario, social y económico que ha enfrentado el mundo en el siglo XXI. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), hasta el 1° de diciembre 2020, a nivel mundial se han reportado 62.662.181 casos confirmados y 1.460.223 de fallecidos (3).

En Chile, de acuerdo al último informe epidemiológico disponible a la fecha de elaboración de este documento, hasta el 26 de noviembre de 2020 han ocurrido 622.165 casos de COVID-19 (547.233 con confirmación por RT PCR SARSCoV-2), con una tasa de incidencia acumulada 3197,4 por 100.000 habitantes (casos confirmados y probables desde el 3 de marzo 2020) y 20.386 fallecidos. Las mayores tasas de incidencia acumulada de casos confirmados por 100.000 habitantes se

presentan en la Región de Magallanes (8711,5), Región Metropolitana (4214,7) y Región de Arica y Parinacota (4182,3). De los casos confirmados y probables, el 6,52% corresponde a menores de 15 años, 24,39% a personas de 15 a 29 años, 29,49% al 30 a 44 años, 28,63% a personas entre 45 y 64 años y el 10,95% restante a adultos de 65 y más años. La mediana de edad de los casos es 38 años (4).

## **2. Plataforma tecnológica de las vacunas candidatas contra SARS-CoV-2 en desarrollo**

El escenario epidemiológico mundial ha motivado al medio científico a acelerar las investigaciones relacionadas al desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2, para lo que se ha utilizado tanto plataformas innovadoras como tradicionales. Tempranamente, la OMS incorporó a su iniciativa *R&D Blueprint*– estrategia global y plan de preparación para la rápida activación de investigación y desarrollo durante epidemias– el desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2 (5). A la fecha de elaboración de esta recomendación, el Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines de la OMS (versión 12 de noviembre 2020), da cuenta de 212 vacunas en desarrollo, de las cuales 48 se encuentran en fases clínicas, es decir, en estudios de evaluación de seguridad e inmunogenicidad en humanos y de estas, 11 se encuentran en fase 3 (6).

Las vacunas candidatas contra SARS-CoV-2 se están desarrollando a partir de cinco diferentes plataformas tecnológicas, que son las siguientes (7,8):

### i. Basadas en ARN/ADN

Las vacunas en base a ARN y ADN utilizan fragmentos de material genético producido en laboratorio que codifican una parte del virus, como la proteína espiga (S), en el caso de SARS-CoV-2. Luego de la administración de la vacuna y según la información codificada en el ARN o ADN, el organismo produce copias de la parte del virus presentada (antígeno) que alertan al sistema inmune para que genere una respuesta que estará disponible en el organismo para protegerlo de exposición al virus en condiciones naturales. Los fragmentos de ARN o ADN artificiales utilizados en el desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2 no producen COVID-19.

A la fecha, no existen vacunas en base a ARN o ADN de uso en humanos, pero su uso potencial está avalado en estudios previos de influenza, rabia y Zika en modelos animales. Dada la rapidez con que se pueden secuenciar fragmentos de ARN o ADN, estas vacunas pueden ser producidas con celeridad y suelen ingresar a fase clínica 3 tempranamente, aunque, por ser solo un fragmento del virus, la respuesta inmune requiere dosis de refuerzo.

Ejemplos de vacunas que utilizan esta tecnología entre las vacunas candidatas contra SARS-CoV-2 que a la fecha de elaboración de esta recomendación se encuentran en fase clínica 3 son la LNP-encapsulated mRNA de Moderna y 3 LNP-mRNAs de BioNTech & Fosun Pharma & Pfizer (6).

## ii. Vector de virus

Esta tecnología utiliza a un virus, usualmente atenuado e incapaz de producir enfermedad, para presentar al organismo el antígeno de virus de la enfermedad que se desea prevenir y generar respuesta inmune a ella. Ejemplos de vectores son el virus vaccinia y adenovirus.

Esta tecnología resulta muy eficiente en la presentación y luego alta expresión de antígenos, por lo que una dosis de vacuna suele ser suficiente para una protección a largo plazo. Sin embargo, las poblaciones podrían ya contar con una respuesta inmune para el virus vector de la vacuna, lo que reduciría la efectividad de la vacuna. Su escala de producción es baja.

Ejemplos de vacunas que utilizan esta tecnología entre las vacunas candidatas contra SARS-CoV-2 que a la fecha de elaboración de esta recomendación se encuentran en fase clínica 3 son la AZD1222 de la Universidad de Oxford & AstraZeneca, Ad26COVS1 de Janssen Pharmaceutical Companies, Adenovirus Type 5 Vector de CanSino Biological Inc. & Beijing Institute of Biotechnology, y rAd26-S+rAd5-S de Gamaleya Research Institute (6).

## iii. Vacuna inactivada

Este tipo de vacunas contiene virus tratados con radiación, calor o químicamente hasta anular su capacidad de replicación, aunque conservando su capacidad de desencadenar respuesta inmune. Puede utilizarse en personas con un sistema inmune debilitado. Esta tecnología se ha utilizado en la vacuna contra poliomielitis y en algunas vacunas contra influenza estacional. Su capacidad inmunogénica es reducida, por lo que necesita dosis de refuerzo.

Ejemplos de vacunas que utilizan esta tecnología entre las vacunas candidatas contra SARS-CoV-2 que a la fecha de elaboración de esta recomendación se encuentran en fase clínica 3 son las producidas por Sinovac, Wuhan Institute of Biological Products & Sinopharm, Beijing Institute of Biological Products & Sinopharm, y Bharat Biotech (6).

## iv. Virus vivo atenuado

Este tipo de vacunas contiene el virus vivo atenuado por medios artificiales (laboratorio), lo que mantiene su capacidad de replicación y crecimiento, pero le quita la de producir enfermedad, logrando generar una fuerte respuesta inmune al imitar el proceso de infección natural. Esta tecnología se utiliza en la vacuna contra sarampión, resulta costo-efectiva para producción a gran escala, prescinde de adyuvantes para la estimulación de respuesta inmune, de uso limitado en personas con sistema inmune debilitado.

A la fecha de elaboración de esta recomendación, ejemplos de vacunas que utilizan esta tecnología entre las vacunas candidatas contra SARS-CoV-2 se encuentran en fase preclínica, y son las de

Mehmet Ali Aydinlar University & Acıbadem Labmed Health Services A.S, Codagenix & Serum Institute of India, e Indian Immunologicals Ltd. & Griffith University (6).

v. Subunidad proteica

Tecnología para la producción de vacunas en base a partes purificadas de virus, los antígenos proteicos. Al no utilizar componentes vivos de virus, pueden utilizarse en personas con compromiso del sistema inmune. Suelen requerir dosis de refuerzos.

A la fecha de elaboración de esta recomendación, la vacuna candidata contra SARS-CoV-2 que utiliza esta tecnología que se encuentran en fase clínica 3 es la Full length recombinant SARS CoV-2 glycoprotein nanoparticle vaccine adjuvanted with Matrix M de Novavax (6).

**3. Población de estudio en ensayos clínicos de vacunas candidatas contra SARS-CoV-2 en fase clínica 3**

A la fecha de elaboración de este documento, son 11 los estudios clínicos de vacunas candidatas contra SARS-CoV2 en fase 3, todos enfocados en población adulta a partir de los 18 años de edad, pudiendo algunos incluir a personas mayores de 60 años (6) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de vacunas candidatas contra SARS-COV-2, esquemas de vacunación, población de estudio y resultados primarios de los estudios clínicos en fase 3 al 12 de noviembre 2020

| <b>Desarrollador<br/>ID estudio clínico</b> | <b>Plataforma<br/>Tecnológica<br/>vacuna<br/><br/>Control</b> | <b>Esquema de<br/>vacunación<br/>y vía de<br/>administración</b> | <b>Población<br/>de estudio</b>           | <b>Resultado<br/>Primario</b>  | <b>Tiempo de<br/>medición<br/>del<br/>resultado<br/>primario</b> |
|---|---|--|---|--|--|
| <b>1. Sinovac</b>                           |   |  |   |  |  |
| NCT04582344<br>ClinicalTrials.gov           | Vacuna<br>Inactivada<br><br>Control:<br>placebo               | 2 dosis<br>días 0 y 14<br>Intramuscular                          | Adultos<br>sanos<br>entre 18 y<br>59 años | Tasa de<br>protección de<br>dos dosis de la<br>vacuna Vero<br>Cell SARS-<br>CoV-2 frente a<br>COVID-19<br>sintomática<br>confirmada con<br>RT-PCR. | 2 semanas<br>después de<br>la segunda<br>dosis                   |

|  |  |   |   |  |  |
|--|--|---|---|--|--|
| NCT04456595<br>ClinicalTrials.gov                            | Vacuna<br>Inactivada<br><br>Control:<br>placebo  | 2 dosis<br>días 0 y 14<br>Intramuscular | Adultos de<br>18 años y<br>más            | Número de<br>COVID-19<br>sintomáticas con<br>confirmación<br>viroológica.<br><br>Frecuencia de<br>reacciones<br>adversas por<br>grupo etario | 2 semanas<br>después de<br>la segunda<br>dosis.<br><br>7 días<br>después de<br>cada<br>vacunación. |
| 669/UN6.KEP/EC/2020<br>INA-WXFM0YX<br>www.ina-registry.org   | Vacuna<br>Inactivada<br><br>Control:<br>placebo  | sin información                         | Adultos<br>sanos<br>entre 18 y<br>59 años | Enfermedad por<br>SARS-CoV-2   | sin<br>información   |
| <b>2. Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm</b>   |  |   |   |  |  |
| ChiCTR2000034780<br>http://www.chictr.org.cn                 | Vacuna<br>Inactivada<br><br>Control:<br>placebo  | 2 dosis<br>días 0 y 21<br>Intramuscular | Adultos<br>sanos<br>mayores<br>de 18 años | Eficacia en la<br>protección<br>contra COVID-<br>19  | 14 días<br>después de<br>completar el<br>esquema   |
| ChiCTR2000039000<br>http://www.chictr.org.cn                 | Vacuna<br>Inactivada<br><br>Control:<br>placebo  | 2 dosis<br>días 0 y 21<br>Intramuscular | Adultos<br>sanos<br>mayores<br>de 18 años | Tasa de aumento<br>cuadruplicada<br>GMT y GMI de<br>anticuerpos<br>neutralizantes<br>anti-SARS-CoV-<br>2                                     | 28 días<br>después del<br>esquema<br>completo  |
| NCT04612972<br>ClinicalTrials.gov                            | Vacunas<br>inactivadas<br>de Wuhan y<br>Beijing<br>Sinopharm<br>(dos ramas<br>experimentales)<br><br>Control:<br>placebo | 2 dosis<br>no señala el<br>esquema      | Adultos<br>sanos de<br>18 a 60<br>años    | Protección<br>contra<br>COVID19,<br>proporción de<br>casos en las<br>ramas<br>experimentales y<br>en el grupo<br>control.                    | 14 días<br>después de<br>completar el<br>esquema<br>hasta 1 año.                                   |
| <b>3. Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm</b> |  |   |   |  |  |
| ChiCTR2000034780<br>http://www.chictr.org.cn                 | Vacuna<br>Inactivada<br><br>Control:<br>placebo  | 2 dosis<br>días 0 y 21<br>Intramuscular | Adultos<br>sanos<br>mayores<br>de 18 años | Eficacia en la<br>protección<br>contra COVID-<br>19  | 14 días<br>después de<br>completar el<br>esquema   |

|   |  |   |   |  |   |
|---|--|---|---|--|---|
| NCT04560881<br>ClinicalTrials.gov   | Vacuna<br>Inactivada<br><br>Control:<br>placebo          | 2 dosis<br>días 0 y 21<br>Intramuscular | Adultos<br>sanos<br>entre 18 y<br>85 años | Casos<br>confirmados de<br>COVID-19  | 14 días<br>después de<br>completar el<br>esquema  |
| <b>4. University of Oxford/AstraZeneca</b>                                    |  |   |   |  |   |
| ISRCTN89951424<br><a href="http://www.isrctn.com/">http://www.isrctn.com/</a> | Vector viral<br>no replicante<br><br>Control:<br>MenACWY | 2 dosis<br>días 0 y 28<br>Intramuscular | Adultos<br>sanos<br>entre 18 y<br>55 años | COVID-19<br>sintomática con<br>confirmación<br>viroológica PCR   | Durante los<br>12 meses de<br>seguimiento<br>del estudio  |
| NCT04516746<br>ClinicalTrials.gov   | Vector viral<br>no replicante<br><br>Control:<br>placebo | 2 dosis<br>días 0 y 28<br>Intramuscular | Adultos de<br>18 años y<br>más            | COVID-19<br>sintomática<br>confirmada con<br>RT-PCR.<br><br>Incidencia de<br>eventos<br>adversos,<br>eventos adversos<br>serios, eventos<br>adversos de<br>atención médica,<br>eventos adversos<br>de interés<br>especial.<br><br>Eventos<br>adversos locales<br>y sistémicos<br>solicitados | desde el día<br>15 después<br>de la<br>segunda<br>dosis<br><br>Día 28<br>posterior a<br>cada dosis y<br>entre día 1 y<br>730<br>posterior a<br>tratamiento<br><br>7 días<br>posterior a<br>cada<br>vacunación |
| NCT04540393<br>ClinicalTrials.gov   | Vector viral<br>no replicante<br><br>Control:<br>placebo | 2 dosis<br>días 0 y 29<br>Intramuscular | Adultos de<br>18 y más<br>años            | Eventos<br>adversos  | Posterior a la<br>primera<br>dosis y<br>durante el<br>estudio (180<br>días).  |
| CTRI/2020/08/027170<br><a href="http://ctri.nic.in/">http://ctri.nic.in/</a>  | Vector viral<br>no replicante<br><br>Control:<br>placebo | 2 dosis<br>días 0 y 29<br>Intramuscular | Adultos<br>sanos de<br>18 a 99<br>años    | Eventos<br>adversos<br>relacionados<br>causalmente a la<br>vacuna<br><br>GMT IgG Anti-S  | Durante el<br>estudio<br><br>28 días<br>después de<br>la segunda<br>dosis   |

| <b>5. CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology</b> |  |   |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|
| NCT04526990<br>ClinicalTrials.gov                                    | Vector viral<br>no replicante<br><br>Control:<br>placebo | 1 dosis<br>Intramuscular                | Adultos de<br>18 años y<br>más   | COVID-19 con<br>confirmación<br>viroológica PCR<br><br>Eventos<br>adversos   | Desde el día<br>28 hasta 12<br>meses post<br>vacunación<br><br>Durante 12<br>meses |
| NCT04540419<br>ClinicalTrials.gov                                    | Vector viral<br>no replicante<br><br>Control:<br>placebo | 1 dosis<br>Intramuscular                | Adultos de<br>18 a 85<br>años  | Proporción de<br>sujetos con un<br>incremento de<br>cuatro veces o<br>más de<br>anticuerpos del<br>dominio de<br>unión al receptor<br>RBD de la<br>proteína S<br>SARS-CoV-2. | Día 28<br>después de<br>la<br>vacunación   |
| <b>6. Gamaleya Research Institute</b>                                |  |   |  |  |  |
| NCT04530396<br>ClinicalTrials.gov                                    | Vector viral<br>no replicante<br><br>Control:<br>placebo | 2 dosis<br>días 0 y 21<br>Intramuscular | Adultos de<br>18 años y<br>más   | Porcentaje de<br>voluntarios con<br>COVID-19   | Durante 6<br>meses<br>después de<br>la segunda<br>dosis                            |
| NCT04564716<br>ClinicalTrials.gov                                    | Vector viral<br>no replicante<br><br>Control:<br>placebo | 2 dosis<br>días 0 y 21<br>Intramuscular | Adultos<br>entre 18 y<br>60 años   | Porcentaje de<br>voluntarios con<br>COVID-19<br>confirmada con<br>PCR  | Hasta 180<br>días después<br>de la<br>segunda<br>dosis                             |
| <b>7. Janssen Pharmaceutical Companies</b>                           |  |   |  |  |  |
| NCT04505722<br>ClinicalTrials.gov                                    | Vector viral<br>no replicante<br><br>Control:<br>placebo | 1 dosis<br>Intramuscular                | Adultos de<br>18 y más<br>años sin<br>estar<br>cursando<br>enfermedad<br>aguda | Frecuencia de<br>voluntarios con<br>primera<br>ocurrencia de<br>COVID-19<br>moderada a<br>severa/crítica<br>con<br>confirmación<br>molecular y<br>seronegativo               | 14 días<br>posterior a la<br>vacunación<br>hasta el<br>término del<br>estudio.     |

|   |  |   |                                |   |  |
|---|--|---|--------------------------------|---|--|
| NCT04614948<br>ClinicalTrials.gov               | Vector viral<br>no replicante<br><br>Control:<br>placebo | 2 dosis<br>días 1 y 57<br>Intramuscular | Adultos de<br>18 y más<br>años | COVID-19<br>severo/crítico<br>con<br>confirmación<br>molecular en<br>sujetos<br>seronegativos al<br>inicio del estudio  | 14 días<br>después de<br>segunda<br>dosis hasta<br>el término<br>del estudio<br>(2 años 3<br>meses).   |
| <b>8. Novavax</b>                               |  |   |                                |   |  |
| 2020-004123-16<br>www.clinicaltrialsregister.eu | Subunidad<br>proteica<br><br>Control:<br>placebo         | 2 dosis<br>días 0 y 21<br>Intramuscular | Adultos de<br>18 a 84<br>años  | COVID-19<br>sintomático con<br>confirmación<br>viroológica PCR  | Desde el día<br>7 después de<br>la segunda<br>dosis  |
| NCT04611802<br>ClinicalTrials.gov               | Subunidad<br>proteica<br><br>Control:<br>placebo         | 2 dosis<br>días 0 y 21<br>Intramuscular | Adultos de<br>18 y más<br>años | COVID-19<br>sintomático con<br>confirmación<br>viroológica PCR,<br>con duración de<br>al menos 2 días<br>consecutivos<br>para cada<br>síntoma   | Desde el día<br>7 después de<br>la segunda<br>dosis hasta<br>el término<br>del estudio   |
| <b>9.Moderna/NIAID</b>                          |  |   |                                |   |  |
| NCT04470427<br>ClinicalTrials.gov               | ARN<br><br>Control:<br>placebo                           | 2 dosis<br>días 0 y 29<br>Intramuscular | Adultos de<br>18 años y<br>más | COVID-19 de<br>primera<br>ocurrencia<br><br>Frecuencia de<br>voluntarios con<br>eventos adversos<br>o eventos<br>adversos de<br>atención médica<br>que derivaron en<br>retiro del<br>estudio.<br><br>Frecuencia de<br>voluntarios con<br>reacciones<br>adversas locales<br>y sistémicas<br>solicitadas. | Desde día 14<br>después de<br>segunda<br>dosis<br>hasta día 759<br><br>Durante el<br>estudio<br><br>Hasta 7 días<br>después de<br>cada dosis |

|  |   |   |   |  |  |
|--|---|---|---|--|--|
|  |   |   |   | Frecuencia de voluntarios con eventos adversos no solicitados  | Hasta 28 días después de cada dosis  |
| <b>10. BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer</b>                                      |   |   |   |  |  |
| NCT04368728<br>ClinicalTrials.gov  | ARN<br><br>Control:<br>placebo  | 2 dosis<br>días 0 y 21<br>Intramuscular | Adultos<br>sanos<br>entre 18 y<br>85 años | Estudio registra 24 resultados primarios para sus fases 1, 2 y 3. Incluyen COVID-19 confirmada y eventos adversos. | COVID19 confirmada desde día 7 posterior a segunda dosis hasta el final del estudio.<br><br>Eventos adversos: distintos puntos de medición |
| <b>11. Bharat Biotech</b>  |   |   |   |  |  |
| CTRI/2020/11/028976<br><a href="http://ctri.nic.in/">http://ctri.nic.in/</a> | Vacuna inactivada virión completo<br><br>Placebo: Solución salina tamponada con fosfato con Algel | 2 dosis<br>días 1 y 28<br>Intramuscular | Adultos de 18 a 99 años                   | Eficacia para prevenir COVID-19 sintomático y sintomático severo con confirmación RT-PCR                           | Desde día 42 al mes 12   |

Elaboración propia con información extraída de los registros de estudios en fase clínica 3 señalados en el Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines de la OMS del 12 de noviembre 2020 (6).

#### 4.- Aspectos regulatorios

En Chile, frente a situaciones de emergencia sanitaria como lo es una pandemia, la legislación chilena, específicamente el artículo 21 del Decreto Supremo 3 de 2010 del Ministerio de Salud contempla que se autorice el uso o importación de vacunas que no cuenten con registro sanitario, siempre que se acredite la autorización otorgada por la autoridad sanitaria del país de procedencia o de fabricación. A continuación se detalla dicho artículo que aprueba el reglamento del sistema

nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano (9):

“En forma excepcional, el Instituto [de Salud Pública] podrá autorizar la venta o el uso provisional de determinados productos farmacéuticos sin registro sanitario, fundado en alguna de las siguientes causales, que se enuncian por vía ejemplar atendiendo las disposiciones del artículo 102° del Código Sanitario:

- a) Epidemias o situaciones de emergencia, urgencia o catástrofe, que signifiquen grave riesgo para la salud o vida de los habitantes.
- b) Cuando se trate de un producto farmacéutico que se requiera para un fin medicinal urgente, sin que exista una alternativa en el momento en que se requiera.
- c) Tratándose de productos para ser utilizados en investigación científica o ensayos clínicos, previo informe favorable del o los comités de ética correspondiente, conforme a las normas sobre ensayos clínicos realizados en seres humanos, que apruebe el Ministerio de Salud.”

Adicionalmente, el 21 de agosto de 2020 se publicaron en el diario oficial las modificaciones al Decreto Supremo N° 3 del año 2010 del Ministerio de Salud, sobre el procedimiento de solicitud de registro sanitario de productos farmacéuticos y la introducción del registro sanitario acelerado (10). Entre dichos cambios, se señala que el plazo total para la resolución de la solicitud que se tramite mediante el procedimiento simplificado de registro será de cinco meses desde el ingreso de la solicitud. También, que para solicitar el procedimiento acelerado de registro, el requirente deberá indicar en su solicitud la existencia de un registro sanitario o autorización de uso otorgada por alguna de las Agencias Reguladoras de Medicamentos de Alta Vigilancia:

- Aquellas definidas como agencias reguladoras estrictas en el Anexo 5 del "WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations – WHO Technical Report Series, N° 986 - Forty-eighth Report" y sus modificaciones posteriores. Estas corresponden a las Agencias Reguladoras Nacionales designadas como Agencias Reguladoras Estrictas de los siguientes países (11):

|                 |               |            |                |
|-----------------|---------------|------------|----------------|
| Australia       | Francia       | Lituania   | España         |
| Austria         | Alemania      | Luxemburgo | Suecia         |
| Bélgica         | Grecia        | Malta      | Suiza          |
| Bulgaria        | Hungría       | Holanda    | Reino Unido    |
| Canadá          | Islandia      | Noruega    | Estados Unidos |
| Chipre          | Irlanda       | Polonia    |                |
| República Checa | Italia        | Portugal   |                |
| Dinamarca       | Japón         | Romania    |                |
| Estonia         | Letonia       | Eslovaquia |                |
| Finlandia       | Liechtenstein | Eslovenia  |                |

- Aquellas calificadas en Nivel IV en el Sistema de Evaluación de Autoridades Regulatoras Nacionales de Medicamentos de la Organización Panamericana de la Salud (12):
  - Argentina ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
  - Brasil ANVISA. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Ministério da Saúde.
  - Canadá HS - Health Canada.
  - Chile ISP, Instituto de Salud Pública.
  - Colombia INVIMA - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
  - Cuba CECMED, Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Ministerio de Salud Pública.
  - Estados Unidos de América USFDA - Food and Drug Administration.
  - México COFEPRIS, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
  
- Los miembros de la "Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme" (PIC/S) (13):
  - Alemania, Federal Ministry of Health (BMG) y Central Authority of the Leader for Health Protection regarding Medicinal Products and Medical Devices (ZLG).
  - Argentina, Instituto Nacional de Medicamentos (INAME).
  - Australia, Therapeutic Goods Administration (TGA).
  - Austria, Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES).
  - Bélgica, Federal Agency for Medicines and Health Products
  - Canadá, Health Canada.
  - China, Taiwan Food and Drug Administration, Pharmacy and Poisons Board of Hong Kong (PPBHK).
  - Chipre, Pharmaceutical Services (CyPHS).
  - Croacia, Agency for Medical Products and Medical Devices of Croatia.
  - República Checa, State Institute for Drug Control (SÚKL).
  - Dinamarca, Danish Medicines Agency (DKMA).
  - Eslovaquia, State Institute for Drug Control (SIDC).
  - Eslovenia, Agency for Medicines Products and Medical Devices (JAZMP).
  - España, Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS).
  - Estados Unidos, U.S Food and Drug Administration (US FDA).
  - Estonia, State Agency of Medicines (SAM).
  - Finlandia, Finnish Medicines Agency (FIMEA).
  - Francia, French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM).
  - Grecia, Greek National Organisation for Medicines (EOF).
  - Holanda, Health and Youth Care Inspectorate (IGJ).
  - Hungría, National Institute of Pharmacy and Nutrition (NIPN).
  - Islandia, Icelandic Medicines Agency (IMA).
  - Indonesia, National Agency for Drug and Food Control (NADFC).
  - Iran, Iran Food and Drug Administration (IFDA).
  - Irlanda, Health Products Regulatory Authority (HPRA).

- Israel, Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals (ISCP).
- Italia, Italian Medicines Agency (AIFA).
- Japón, Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW); Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA).
- Letonia, State Agency of Medicines (ZVA).
- Liechtenstein, Office of Healthcare (AG)
- Lituania, State Medicines Control Agency (SMCA).
- Malaysia, National Pharmaceutical Regulatory Agency (NPRRA).
- Malta, Malta Medicines Authority (MMA).
- México, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).
- Noruega, Norwegian Medicines Agency (NOMA).
- Nueva Zelanda, Medicines and Medical Devices Safety Authority (Medsafe).
- Polonia, Chief Pharmaceutical Inspectorate (CPI).
- Portugal, National Authority of Medicines and Health Products (INFARMED IP).
- Reino Unido, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA).
- República de Corea, Ministry of Food and Drug Safety (MFDS).
- Rumania, National Agency for Medicines and Medical Devices of Romania.
- Singapur, Health Sciences Authority (HSA).
- Sudáfrica, South African Health Products Regulatory Authority (SAHPRA).
- Suecia, Swedish Medical Products Agency (MPA).
- Suiza, Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic).
- Tailandia, Food and Drug Administration (Thai FDA).
- Turquía, Turkish Medicines and Medical Devices Agency (TMMDA).
- Ucrania, State Service of Ukraine on Medicines and Drugs Control (SMDC).

A nivel internacional, agencias reguladoras como la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) (14) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (15), también han adoptado procedimientos para la autorización de uso en emergencia y registro de vacunas para prevenir COVID-19, respectivamente. El rol de estas y del Instituto de Salud Pública de Chile es certificar la seguridad y la eficacia de las vacunas COVID-19, aun en el escenario de urgencia que impone la pandemia, lo que constituye un requisito fundamental para las recomendaciones de este comité (16).

##### **5. Priorización de grupos objetivo de vacunar contra SARS-CoV-2 en Chile en escenario de suministro limitado de vacunas COVID-19**

En antecedente de que la evidencia científica disponible a la fecha sobre seguridad e inmunogenicidad de vacunas candidatas contra SARS-CoV-2 se está produciendo a partir de la participación de adultos sanos y con comorbilidades controladas de 18 años de edad y más y de información de resultados preliminares de estudios clínicos fase 3 difundidos en los sitios web de

los propios laboratorios productores de las vacunas candidatas (17,18), esta recomendación provisoria abarca población adulta sana o con comorbilidad controlada de 18 años de edad y más, incluidos quienes hayan cursado infección por SARS-CoV-2 y excluidas las embarazadas.

Para el propósito de esta recomendación, “adulto sano” se define como una persona de 18 o más años sin patología de base o factores de riesgo tales como:

- Enfermedad pulmonar crónica (asma bronquial, EPOC, fibrosis quística, fibrosis pulmonar de cualquier causa).
- Enfermedad neurológica (neuromusculares congénitas o adquiridas, que determinan trastornos de la deglución o del manejo de secreciones respiratorias, epilepsia refractaria a tratamiento).
- Enfermedad renal crónica (insuficiencia renal en etapa 4 o mayor, diálisis).
- Enfermedad hepática crónica (cirrosis, hepatitis crónica, hepatopatías).
- Enfermedades metabólicas (diabetes mellitus, enfermedades congénitas del metabolismo).
- Cardiopatías (congénitas, reumática, isquémica y miocardiopatías de cualquier causa).
- Hipertensión arterial en tratamiento farmacológico.
- Obesidad (IMC  $\geq 30$  en adultos y en adolescentes IMC  $> +2$  DE).
- Enfermedad autoinmune (lupus, escleroderma, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, y otras).
- Cáncer en tratamiento con radioterapia, quimioterapia, terapias hormonales o medidas paliativas de cualquier tipo.
- Inmunodeficiencias (congénitas o adquiridas).

Dado que la producción de vacunas COVID-19 con licencia de uso tiene una máxima capacidad y de que, consecuentemente, el suministro de vacuna a los países será limitado, resulta necesario priorizar el acceso a vacuna COVID-19 entre la población residente en Chile. Para esta recomendación provisoria, los criterios aplicados a la priorización de grupos objetivo de vacunar contra SARS-CoV-2 son el proteger y preservar la integridad y capacidad de respuesta sistema sanitario, disminuir la morbilidad y mortalidad por COVID19, y restablecer y mantener funciones del Estado y actividades y servicios sociales esenciales (2). La Tabla 2 presenta una priorización provisional de grupos a vacunar contra SARS-CoV-2 cuando en Chile se disponga de vacuna y se implemente la campaña de vacunación COVID-19. La priorización se ordenó en fases 1, 2 y 3, entendiéndose la fase 1 como el primer grupo a vacunar, las que se sucederán a medida que el suministro de vacunas COVID-19 lo permita.

Tabla 2. Priorización de grupos objetivo de vacunar contra SARS-CoV-2 en Chile en contexto de suministro limitado de vacunas COVID19.

| Prioridad de acceso a vacunación | Grupo poblacional   |
|----------------------------------|---|
| <b>FASE 1</b>                    |   |
| 1a                               | Personal de salud clínico y administrativo en atención abierta, cerrada y urgencias, que incluye: servicios clínicos (incluye dental), servicios de apoyo clínico (laboratorio, radiología, farmacia, anatomía patológica), administrativos, alimentación, transporte, seguridad, aseo.<br>Estudiantes de carreras de las áreas de salud en práctica clínica.   |
| 1b                               | Personas residentes en centros de larga estadía, en centros del SENAME <sup>1</sup> o en convenio con esa institución, en instituciones de atención de salud mental y personas privadas de libertad.  |
| 1c                               | Personal crítico <sup>2</sup> de la Administración del Estado, Fuerzas de Orden y Seguridad, Fuerzas Armadas desplegadas en el plan de acción por coronavirus, Gendarmería, Bomberos.   |
| <b>FASE 2</b>                    |   |
| 2a                               | Personas mayores de 65 años <sup>3</sup>  |
| 2b                               | Personas con comorbilidades <sup>3-4</sup>  |
| <b>FASE 3</b>                    |   |
| 3a                               | Personal en labores de servicios básicos y esenciales, tales como electricidad, agua, gas, generación de energía, combustibles, telecomunicaciones, recolección de desechos, rellenos sanitarios.<br>Personal que desarrolla funciones en ONEMI y CONAF.<br>Personal de atención a público de FONASA y Registro civil.<br>Personal de transporte de personas: metro, conductores de locomoción pública y ferrocarriles.<br>Personal de transporte de insumos críticos, como alimentos, insumos clínicos, medicamentos.<br>Personal crítico <sup>2</sup> de Municipios.<br>Personal crítico <sup>2</sup> de los 23 ministerios.<br>Personal crítico <sup>2</sup> del Poder Judicial.<br>Personal crítico <sup>2</sup> del Poder Legislativo.<br>Personal crítico <sup>2</sup> de Gobiernos Regionales. |
| 3b                               | Personal de salas cunas.<br>Personal de jardines infantiles.<br>Profesores de educación preescolar, básica y media.   |
| 3c                               | Población general <sup>3</sup> .  |

1. Administración de vacuna COVID-19 a partir de la edad autorizada para su uso por el Instituto de Salud Pública.

2. Personal crítico: funcionarios que desarrollan labores necesarias para mantener el funcionamiento básico de la institución correspondiente y aquella que labora directamente en atención de público, en funciones de asistencia social o de apoyo directo a la ciudadanía.

3. Sujeto a la definición de subgrupos beneficiarios según el tipo de tecnología de la vacuna disponible compatible con las características y necesidades de cada subgrupo.
4. Enfermedad pulmonar crónica (asma bronquial, EPOC, fibrosis quística, fibrosis pulmonar de cualquier causa).  
Enfermedad neurológica (neuromusculares congénitas o adquiridas, que determinan trastornos de la deglución o del manejo de secreciones respiratorias, epilepsia refractaria a tratamiento).  
Enfermedad renal crónica (insuficiencia renal en etapa 4 o mayor, diálisis).  
Enfermedad hepática crónica (cirrosis, hepatitis crónica, hepatopatías).  
Enfermedades metabólicas (diabetes mellitus, enfermedades congénitas del metabolismo).  
Cardiopatías (congénitas, reumática, isquémica y miocardiopatías de cualquier causa).  
Hipertensión arterial en tratamiento farmacológico.  
Obesidad (IMC  $\geq 30$  en adultos y en adolescentes IMC  $> +2$  DE).  
Enfermedad autoinmune (lupus, escleroderma, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, y otras).  
Cáncer en tratamiento con radioterapia, quimioterapia, terapias hormonales o medidas paliativas de cualquier tipo.  
Inmunodeficiencias (congénitas o adquiridas).
5. Servicios esenciales: distribuidores de combustible, elaboración de químicos y productos farmacéuticos, recolectores de basura y rellenos sanitarios, transporte de valores, suministro de energía y comercio exterior.

Priorizar en fase 1a al personal de salud en la fase inicial de la campaña tiene como objetivo preservar y mantener la red asistencial durante la pandemia. Si el suministro de vacuna permanece restringido, será necesario continuar con la priorización de otros grupos a nivel nacional. Sin embargo, en la medida que aumente el suministro y de que se disponga de datos aportados por los estudios clínicos en curso o culminados, se realizarán ajustes y recomendaciones para la incorporación de nuevos grupos poblacionales a vacunar.

## **6. Posibles cambios de escenario**

Las recomendaciones para incorporar nuevos grupos objetivo de vacunar contra SARS-CoV-2 serán modificadas en la medida que se genere nueva evidencia científica y autorizaciones de las agencias reguladoras considerando las características de las diferentes plataformas de vacunas, seguridad, inmunogenicidad, eficacia y duración de la protección en diferentes grupos de población, como personas mayores, embarazadas, personas con enfermedades crónicas y población pediátrica. Asimismo, las recomendaciones sobre el número de dosis necesarias, la administración con otras vacunas y los eventos que deben vigilarse en relación con la seguridad de las vacunas, también serán actualizados de acuerdo a la disponibilidad de nueva evidencia.

## 7. Recomendación del CAVEI

En contexto de suministro limitado de vacunas COVID-19, **el CAVEI recomienda la siguiente priorización provisoria de grupos objetivo de vacunar contra SARS-CoV-2 en Chile, incluidos quienes hayan cursado infección por SARS-CoV-2 y excluidas las embarazadas.**

### Primera fase:

**1a.** Personal de salud clínico y administrativo en atención abierta, cerrada y urgencias, que incluye: servicios clínicos (incluye dental), servicios de apoyo clínico (laboratorio, radiología, farmacia, anatomía patológica), administrativos, alimentación, transporte, seguridad, aseo. Estudiantes de carreras de las áreas de salud en práctica clínica.

**1b.** Personas residentes en centros de larga estadía, en centros del SENAME (administración de vacuna COVID-19 a partir de la edad autorizada para su uso por el Instituto de Salud Pública) o en convenio con esa institución, en instituciones de atención de salud mental y personas privadas de libertad.

**1c.** Personal crítico de la Administración del Estado (funcionarios que desarrollan labores necesarias para mantener el funcionamiento básico de la institución correspondiente y aquella que labora directamente en atención de público, en funciones de asistencia social o de apoyo directo a la ciudadanía), Fuerzas de Orden y Seguridad, Fuerzas Armadas desplegadas en el plan de acción por coronavirus, Gendarmería, Bomberos.

### Segunda fase:

**2a.** Personas mayores de 65 años. Sujeto a la definición de subgrupos beneficiarios según el tipo de tecnología de la vacuna disponible compatible con las características y necesidades de cada uno.

**2b.** Personas con comorbilidades. Sujeto a la definición de subgrupos beneficiarios según el tipo de tecnología de la vacuna disponible compatible con las características y necesidades de cada uno.

- Enfermedad pulmonar crónica (asma bronquial, EPOC, fibrosis quística, fibrosis pulmonar de cualquier causa).
- Enfermedad neurológica (neuromusculares congénitas o adquiridas, que determinan trastornos de la deglución o del manejo de secreciones respiratorias, epilepsia refractaria a tratamiento).
- Enfermedad renal crónica (insuficiencia renal en etapa 4 o mayor, diálisis).
- Enfermedad hepática crónica (cirrosis, hepatitis crónica, hepatopatías).
- Enfermedades metabólicas (diabetes mellitus, enfermedades congénitas del metabolismo).
- Cardiopatías (congénitas, reumática, isquémica y miocardiopatías de cualquier causa).
- Hipertensión arterial en tratamiento farmacológico.
- Obesidad ( $IMC \geq 30$  en adultos y en adolescentes  $IMC > +2$  DE).
- Enfermedad autoinmune (lupus, escleroderma, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, y otras).

- Cáncer en tratamiento con radioterapia, quimioterapia, terapias hormonales o medidas paliativas de cualquier tipo.
- Inmunodeficiencias (congénitas o adquiridas).

**Tercera fase:**

**3<sup>a</sup>.** Personal en labores de servicios básicos y esenciales, tales como electricidad, agua, gas, generación de energía, combustibles, telecomunicaciones, recolección de desechos, rellenos sanitarios.

Personal que desarrolla funciones en ONEMI y CONAF.

Personal de atención a público de FONASA y Registro civil.

Personal de transporte de personas: metro, conductores de locomoción pública y ferrocarriles.

Personal de transporte de insumos críticos, como alimentos, insumos clínicos, medicamentos.

Personal crítico de los 23 ministerios, del Poder Judicial, del Poder Legislativo, de Gobiernos Regionales y de Municipios.

**3b.** Personal de salas cunas y jardines infantiles. Profesores de educación preescolar, básica y media.

**3c.** Población general. Sujeto a la definición de subgrupos beneficiarios según el tipo de tecnología de la vacuna disponible compatible con las características y necesidades de cada uno, como embarazadas y niños.

Esta recomendación es parte de una estrategia de inmunización poblacional que viene a complementar y no reemplazar las medidas de prevención y control de transmisión de SARS-CoV-2 ya implementadas en el país.

Adicionalmente a la recomendación de priorización de grupos a vacunar contra SARS-CoV-2 en el marco de la implementación gradual de una campaña de vacunación poblacional que responde al suministro limitado de vacunas, dicha implementación debe ser precedida del diseño de una vigilancia activa del comportamiento epidemiológico de la enfermedad de COVID-19 para comenzar a ejecutarla al momento de introducción de vacuna contra SARS-CoV-2.

Esta recomendación se refiere exclusivamente a los grupos poblaciones objetivo de vacunar en contexto de suministro limitado de vacunas COVID-19 y en base a la evidencia científica disponible. Así, el CAVEI podrá emitir futuras recomendaciones en línea con la nueva evidencia y frente a cambios en la situación de abastecimiento de vacunas y a la experiencia en terreno sobre aspectos logísticos en torno a la campaña de vacunación.

*Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización*

*CAVEI*

*22 de diciembre 2020*

## Referencias

1. CAVEI. Pronunciamento interino del CAVEI sobre grupos objetivo de vacunar contra SARS-CoV-2 [Internet]. 2020. Available from: [https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/07/CAVEI\\_Pronunciamento-Interino-Grupos-Vacunación-COVID19\\_30JUN2020.pdf%0A%0A%0A](https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/07/CAVEI_Pronunciamento-Interino-Grupos-Vacunación-COVID19_30JUN2020.pdf%0A%0A%0A)
2. ACIP. The Advisory Committee on Immunization Practices' Ethical Principles for Allocating Initial Supplies of COVID-19 Vaccine — United States, 2020. *MMWR*. 2020;69(47):1782–6.
3. World Health Organization. Emergencies, Diseases, Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2020 [cited 2020 Dec 1]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Ministerio de Salud- Gobierno de Chile. Informe Epidemiológico n° 72 Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) Chile 27-11-2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/11/Informe-Epidemiologico-72.pdf>
5. World Health Organization. WHO R&D Blueprint novel Coronavirus An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: [https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Outline\\_CoreProtocol\\_vaccine\\_trial\\_09042020.pdf?ua=1](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Outline_CoreProtocol_vaccine_trial_09042020.pdf?ua=1)
6. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines– 12 November 2020 [Internet]. 2020. [cited 2020 Dec 1]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
7. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586:516–27.
8. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020;580:576–7.
9. Ministerio de Salud- Gobierno de Chile. Decreto 3 Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano [Internet]. 2010. Available from: <http://www.leychile.cl/N?i=1026879&f=2011-12-26&p=>
10. Ministerio de Salud- Gobierno de Chile. Modifica el Decreto N° 3, de 2010, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de uso Humano [Internet]. 2020. Available from: <https://www.diariooficial.interior.gob.cl/publicaciones/2020/08/21/42736/01/1802539.pdf>
11. World Health Organization. Essential medicines and health Products [Internet]. List of Stringent Regulatory Authorities (SRAs). 2020 [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://www.who.int/medicines/regulation/sras/en/>
12. Organización Panamericana de la Salud. Sistema de Evaluación de Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos [Internet]. [cited 2020 Nov 25]. Available from: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=1179&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=1179&lang=es)
13. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme [Internet]. [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://picscheme.org/en/members>
14. Food and Drug Administration of the United States. Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19. Guidance for Industry [Internet]. 2020. Available from: <https://www.fda.gov/media/142749/download>
15. European Medicines Agency. EMA considerations on COVID-19 vaccine approval [Internet]. 2020. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval_en.pdf)
16. CAVEI. Respuesta del CAVEI a consultas del ministro de salud sobre uso provisorio o acelerado en Chile de vacunas inactivadas y RNA COVID-19 en contexto de pandemia

- [Internet]. 2020. Available from: [https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/12/Respuesta-a-consulta-ministro-Paris\\_01Dic2020\\_FINAL.pdf](https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/12/Respuesta-a-consulta-ministro-Paris_01Dic2020_FINAL.pdf)
17. Pfizer. Pfizer and BioNTech conclude phase 3 study of COVID-19 vaccine candidate, meeting all primary efficacy endpoints [Internet]. NEWS/ Pfizer and BioNTech Conclude Phase 3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate, Meeting All Primary Efficacy Endpoints. [cited 2020 Dec 1]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>
  - . Moderna. Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study [Internet]. Press Releases. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy>