

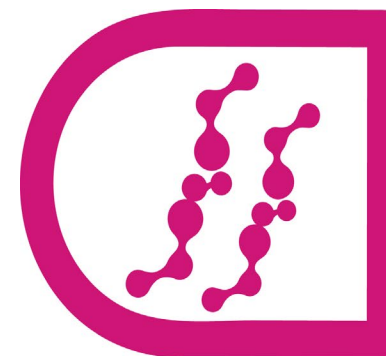
---

# INFORME TECNICO DE EVALUACION DE PRODUCTO FARMACEUTICO

## COMIRNATY® (Original/Ómicron BA.1) VACUNA PFIZER-BioNTech COVID-19

Procedencia: PFIZER CHILE S.A.

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



---

Presentado por:  
**Sociedad de Farmacología de Chile**  
**(SOFARCHI)**  
**Javier Bravo Vivallo PhD**  
Presidente

# INFORMACIÓN GENERAL

---

**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.99ª C.S. – Art. 21 a) D.S. 3/10), del  
Ministerio de Salud.



# INFORMACIÓN GENERAL

---

- 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.
- Las sustancias farmacológicas **original y ómicron se combinan en una relación 1:1** mezclando antes de la formación de nanopartículas lipídicas (LNP)
- **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**



## ESTUDIOS CLÍNICOS

### **ESTUDIO CLÍNICO (C4591001)**

Estudio **Fase I/II/III**, 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

Este estudio fundamental de **Fase I/II/III**, de candidatos a vacunas de ARN del SARS CoV-2, se inició en abril de 2020, y aun está en curso, con los participantes que continúan siendo evaluados

**Fase I:** para identificar la(s) vacuna(s) candidata(s) preferida(s) y el(los) nivel(es) de las dosis

**Fase II/III:** una cohorte ampliada y parte de eficacia



## ESTUDIOS CLÍNICOS

### ESTUDIO CLÍNICO (C4591001)

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 I
- Como refuerzo
- En 3 grupos de edad (Fase I: 18 a 55 años, 65 a 85 años; - Fase II/III:  $\geq 12$  años de edad [estratificados en 12-15, 16-55 o  $>55$  años])



## ESTUDIOS CLÍNICOS

### ESTUDIO CLÍNICO (C4591001)

#### Fase I:

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**.

Luego de una revisión de datos de inmunogenicidad y seguridad de la Fase I, se obtuvo 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



## ESTUDIOS CLÍNICOS

### ESTUDIO CLÍNICO (C4591001)

#### Fase I:

*Objetivo:* describir perfiles de **seguridad y tolerabilidad** de la vacuna en adultos sanos, después de 1 o 2 dosis, con énfasis en las reacciones locales y sistémicas.

*Objetivos secundarios:* describir respuestas inmunitarias provocadas por la vacuna en adultos sanos después de 1 o 2 dosis, con énfasis en los **títulos anticuerpos neutralizantes** contra SARS-CoV-2

Adicionalmente, describir las respuestas inmunitarias provocada por una **tercera dosis de la vacuna**, en adultos sanos, 6 a 12 meses después de la segunda dosis de BNT162b1 o BNT162b2



## ESTUDIOS CLÍNICOS

### ESTUDIO CLÍNICO (C4591001)

#### Fase I:

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 y los perfiles de inmunogenicidad, combinados con los datos disponibles de estudios no clínicos, y en animales, **condujeron a la selección de BNT162b2 en el nivel de dosis de 30 µg para avanzar a la evaluación de Fase II/III**

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 original, monovalente BNT162b2 OMI y bivalente BNT162b2 + BNT162b2 OMI





## ESTUDIOS CLÍNICOS

### ESTUDIO CLÍNICO (C4591001)

#### Fase II/III :

Evaluar la **eficacia de la profilaxis** de la vacuna BNT162b2 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

*Objetivo primario de seguridad:* definir el perfil de **seguridad de BNT162b2** en los primeros 360 participantes aleatorizados (Fase II), o en todos los participantes (Fase II/III), o en aquellos participantes de 12 a 15 años en la Fase III. Describir la **seguridad y la tolerabilidad** del perfil de BNT162b2<sub>SA</sub> (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

Se empleó la respuesta inmune anti-SA, para describir la protección contra variantes de preocupación de SARS-CoV-2.



## ESTUDIOS CLÍNICOS

### ESTUDIO CLÍNICO (C4591001)

#### Fase II/III :

Evaluar la **eficacia de la profilaxis** de la vacuna BNT162b2 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.

*Resultado Objetivo primario de seguridad:* los eventos sistémicos fueron generalmente similares en frecuencia después de cada dosis **y 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 de 1 a 2 días). La mayoría de los eventos de reactogenicidad fueron de gravedad leve o moderada. **No se informaron eventos de grado 4**



## ESTUDIOS CLÍNICOS

### ESTUDIO CLÍNICO (C4591001)

#### Fase II/III :

Evaluar la **eficacia de la profilaxis** de la vacuna BNT162b2 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.

*Objetivo primario de inmunogenicidad:* 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 BNT162b2SA en comparación con la respuesta inmune anti-cepa de referencia después de 2 dosis de BNT162b2**, en los mismos individuos



## ESTUDIOS CLÍNICOS

### ESTUDIO CLÍNICO (C4591001)

#### Fase II/III :

Evaluar la **eficacia de la profilaxis** de la vacuna BNT162b2 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.

*Resultado objetivo primario de inmunogenicidad:* los títulos neutralizantes al 50 % 1 mes después de la dosis 2 de BNT162b2<sub>SA</sub> 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<sub>SA</sub> 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



## ESTUDIOS CLÍNICOS

### ESTUDIO CLÍNICO (C4591031 sub-estudio E)

#### Fase III :

Estudio 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 mejoraría la protección en personas mayores.**



## ESTUDIOS CLÍNICOS

### ESTUDIO CLÍNICO (C4591031 sub-estudio E)

#### Fase III :

Estudio para **evaluar dosis adicionales de BNT162b2 en individuos sanos previamente vacunados con BNT162b2, mayores de 55 años**

*Objetivo primario:* 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**. Este informe presenta datos provisionales solo para participantes **mayores de 55 años**



## ESTUDIOS CLÍNICOS

### ESTUDIO CLÍNICO (C4591031 sub-estudio E)

#### Fase III :

Estudio para **evaluar dosis adicionales de BNT162b2 en individuos sanos previamente vacunados con BNT162b2, mayores de 55 años**

*Resultados objetivo primario:* Las respuestas de refuerzo a la vacuna modificada con Ómicron otorgaron **mayor inmunogenicidad para la neutralización de Ómicron BA.1**, manteniendo una respuesta fuerte de títulos neutralizantes a la cepa 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



## ESTUDIOS CLÍNICOS

### ESTUDIO CLÍNICO (C4591031 sub-estudio E)

#### Fase III :

Estudio para **evaluar dosis adicionales de BNT162b2 en individuos sanos previamente vacunados con BNT162b2, mayores de 55 años**

*Resultados objetivo primario:* **La vacuna contra Ómicron monovalente -vacuna modificada BNT162b2 OMI 60 µg- alcanzó super superioridad a Ómicron BA.1 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 fue compatible con el criterio de super superioridad**





## ESTUDIOS CLÍNICOS

### **ESTUDIO CLÍNICO (C4591031 sub-estudio D)**

#### **Fase III :**

Este sub-estudio D ha sido diseñado para evaluar una vacuna específica de Ómicron. Esta nueva vacuna se utilizará en el sub-estudio D para evaluar la **seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de BNT162b2 OMI dentro de 3 cohortes diferentes**

**Cohorte 1:** quienes hayan completado 2 dosis con BNT162b2 (30µg), con su última dosis entre 90 a 240 días previos a la incorporación al estudio

**Cohorte 2:** individuos enrolados previamente en el estudio **C4591001** y hayan completado su serie de 2 dosis más una de refuerzo, siendo su última dosis entre 90 a 180 días previos a la aleatorización

**Cohorte 3:** individuos naïve a la vacuna y a COVID-19, que serán incorporados para recibir 2 dosis de BNT162b2 OMI, separadas por 21 días, y con una dosis de refuerzo 150 días después



## ESTUDIOS CLÍNICOS

### ESTUDIO CLÍNICO (C4591031 sub-estudio D)

#### Fase III :

Este sub-estudio D ha sido diseñado para evaluar una vacuna específica de Ómicron. Esta nueva vacuna se utilizará en el sub-estudio D para evaluar la **seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de BNT162b2 OMI dentro de 3 cohortes diferentes**

*Objetivo primario de seguridad:* 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**



## ESTUDIOS CLÍNICOS

### ESTUDIO CLÍNICO (C4591031 sub-estudio D)

#### Fase III :

Este sub-estudio D ha sido diseñado para evaluar una vacuna específica de Ómicron. Esta nueva vacuna se utilizará en el sub-estudio D para evaluar la **seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de BNT162b2 OMI dentro de 3 cohortes diferentes**

*Resultados objetivo primario de seguridad:* 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



## ESTUDIOS CLÍNICOS

### ESTUDIO CLÍNICO (C4591031 sub-estudio D)

#### Fase III :

Este sub-estudio D ha sido diseñado para evaluar una vacuna específica de Ómicron. Esta nueva vacuna se utilizará en el sub-estudio D para evaluar la **seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de BNT162b2 OMI dentro de 3 cohortes diferentes**

*Objetivo principal inmunogénico:* **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.**



## ESTUDIOS CLÍNICOS

### ESTUDIO CLÍNICO (C4591031 sub-estudio D)

#### Fase III :

Este sub-estudio D ha sido diseñado para evaluar una vacuna específica de Ómicron. Esta nueva vacuna se utilizará en el sub-estudio D para evaluar la **seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de BNT162b2 OMI dentro de 3 cohortes diferentes**

*Resultado objetivo principal inmunogénico:* en los participantes de  $\geq 18$  a  $\leq 55$  años, para la variante de Ómicron BNT162b2 OMI, 30  $\mu\text{g}$  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  $\mu\text{g}$  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.



### COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

- El 23 de agosto de 2021, la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE UU, 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 estudio de Fase I/II/III **C4591001** iniciado en abril de 2020, **está en curso y los participantes continúan siendo evaluados**
- La reactogenicidad de la Fase I y los perfiles de inmunogenicidad, combinados con los datos disponibles de estudios no clínicos, y de animales, condujeron a la **selección de BNT162b2 en el nivel de dosis de 30 µg para avanzar a la evaluación de Fase II/III**
- La Fase II/III evaluó la eficacia de BNT162b2 30 µg y proporcionó antecedentes de seguridad, eficacia, y datos de inmunogenicidad en una población más grande
- Los resultados del sub-estudio de Fase III **C4591031 E**, en el que se administra una dosis alta de la vacuna (60µg), administrados como una cuarta dosis, **mejoraría la protección, particularmente en personas mayores**



### COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

- 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 manteniendo robustos 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 **super superioridad a Ómicron BA.1 y tuvo una respuesta similar a la cepa de referencia. Estos resultados sugieren un beneficio clínico mejorado** anticipado contra COVID-19 debido a Ómicron, en comparación con la vacuna prototipo actual como cuarta dosis de refuerzo



### COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

- El sub-estudio **C4591031 D**, diseñado para evaluar una vacuna específica de Ómicron concluye que BNT162b2 OMI, 30 µg **cumple con 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
- La vacuna bivalente Ómicron (BA.1) modificada, (BNT162b2 + BNT162b2 OMI 30 µg), como dosis de refuerzo (cuarta dosis), administrado  $\geq 4$  meses después de la tercera dosis, muestra **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





### COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

#### Se recomienda fuertemente:

- a) Un **programa especial de farmacovigilancia** que monitoree el plan de vacunación, grupo por grupo
- b) Un **folleto de médico completo**, con un detalle preciso y claro de las RAMs esperables (leves y graves) **información** y posibles
- c) Un **datasheet detallado**, dirigido al usuario final, que contenga el procedimiento de manejo y de la cadena de frío requerida para asegurar y mantener la estabilidad de la vacuna
- d) Un **reporte detallado a la completitud de los estudios clínicos en curso**, que permita revisar la presente evaluación
- e) La expresa indicación de que la **inmunización debe ser para el rango etario en el que se realizaron estos estudios**, mientras no se proporcionen otros datos de los estudios en curso
- f) la permanente **Evaluación de Calidad** es prerequisite para la consideración de este informe, y requiere ser consistente con la procedencia de la vacuna usada en los Estudios Clínicos expuestos



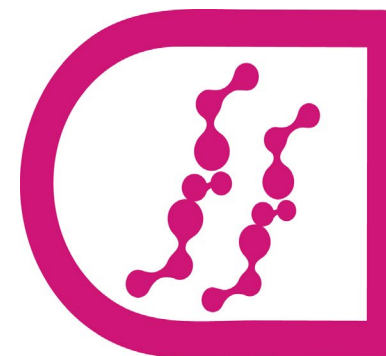
---

# INFORME TECNICO DE EVALUACION DE PRODUCTO FARMACEUTICO

## COMIRNATY® (Original/Ómicron BA.1) VACUNA PFIZER-BioNTech COVID-19

Procedencia: PFIZER CHILE S.A.

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



---

Presentado por:  
**Sociedad de Farmacología de Chile**  
**(SOFARCHI)**  
**Javier Bravo Vivallo PhD**  
Presidente