

**SESION ORDINARIA CAVEI 10 MARZO 2016**

**ASISTENTES**

**PANEL DE EXPERTOS**

Dr. Luis Avendaño  
Dra. Jeannette Dabanch  
Abg. Sr. Eduardo Díaz  
Dr. Jaime Inostroza  
Dra. Rosanna Lagos  
Dra. María Soledad Navarrete  
Dr. Gonzalo Valdivia  
Dra. María Teresa Valenzuela  
Dr. Rodrigo Vergara

**MINSAL**

Dra. Cecilia González- PNI  
Dr. Fernando Muñoz- PNI

**SECRETARIA**

Magdalena Bastías

**NO ASISTEN**

Dr. Leandro Biagini- Panel de expertos  
QF. Ximena Silva- ISP

Hora de inicio: 14:00h

Hora de término: 16:50h

**INSUMOS:**

- Anexo: comunicado del CAVEI sobre el dictamen de la Contraloría General de la República en relación con VPH.

**El Panel de Expertos expresa su situación de posibles conflictos de interés:**

- Dr. Luis Avendaño: Sin conflictos de interés.
- Dra. Dabanch: Sin conflictos de interés.
- Abg. Sr. Eduardo Díaz: Sin conflictos de interés.
- Dr. Inostroza: Sin conflictos de interés.
- Dra. Lagos: Sin conflictos de interés.
- Dra. Navarrete: Sin conflictos de interés.
- Dr. Valdivia: Sin conflictos de interés.
- Dra. Valenzuela: Sin conflictos de interés.
- Dr. Vergara: Sin conflictos de interés.

La presidenta del CAVEI, Dra. Navarrete, abre la sesión con la revisión de la Tabla:

1. Funcionamiento del CAVEI- Dra. Navarrete
2. Revisión sistemática PCVs- Dra. Navarrete.
3. Vacunación contra el dengue en Isla de Pascua- Todos.
4. Comunicado VPH- Abg. Sr. Díaz.

**1. Funcionamiento del CAVEI.**

- Resulta conveniente ordenar la comunicación interna. Si bien se pueden compartir consultas y proponer discusiones para una reunión futura, debatir o decidir sobre una posición conjunta por correo electrónico es de difícil manejo. Se solicita reducir los intercambios inter-reuniones, salvo aquellos que tienen por objeto informar al grupo. Es recomendable dirigirse directamente a la Presidenta del CAVEI para proponer un tema, actividad, etc., quien juzgará de la pertinencia de compartirlo con el grupo.
- Se solicita preparar los temas que llaman a reunión. Con anterioridad se envían documentos y evidencia relacionados a los puntos que abordará la sesión. Se pide dedicación en este aspecto.
- Sobre el formato del acta, se considera innecesario asociar cada expresión a quien la emite. El CAVEI aporta recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible por lo que debiera ser excepcional la existencia de disensos a la hora de tomar decisiones. A partir de hoy, en casos de oposición, quedará registrado en acta el o los consejeros que no estén de acuerdo con una particular moción.

## **2. Presentación del protocolo del proyecto *Efectividad de PCV10 y PCV13 en enfermedad neumocócica en niños: Revisión Sistemática y Meta-análisis*- Dra. Navarrete.**

Sobre el proyecto liderado por Dr. Biagini, la Dra. Rosanna Lagos presentó un cierto número de comentarios, sobre los cuales el CAVEI hace las siguientes observaciones:

- Se rebate la frase “*Hasta ahora no queda claro cuál es la efectividad de cada una de las vacunas en prevenir las enfermedades asociadas a la infección por neumococo ni si éstas son efectivas en prevenir la enfermedad neumocócica invasiva producida por el serotipo 19 A*”. Por el contrario, existe evidencia sobre su efectividad.
- Referenciar la afirmación de que en Chile ha aumentado la incidencia por ST19A.
- Cuando se hace mención a enfermedad neumocócica, especificar a cuál de sus manifestaciones se refiere: ENI, neumonía, etc.
- No hacer uso intercambiable de los términos efectividad y eficacia. Se puede hablar de efectividad global de las vacunas, efectividad específica ante ciertos serotipos, etc. Pre-registro para PCV13 no existe. El único que aporta información de eficacia es el estudio COMPAS (Clinical Otitis Media & Pneumonia Study).
- Eliminar hipótesis 1 y 4. Eliminar término “especialmente” en hipótesis 3.
- El elemento clon CC320 juega un rol menor y omisible en la pregunta central que conduce esta revisión, que es saber si PCV13 resulta ser más efectiva que la PCV10 contra enfermedad neumocócica global y por ST19A.
- Especificar las pruebas radiológicas para el diagnóstico de neumonía a incluir en la revisión.
- Sobre los tipos de estudios a incluir en la revisión, se sugiere editar la frase.
- Considerar el uso de la metodología GRADE para valorar importancia relativa de los estudios incluidos en la revisión. (Esto es un *score* de calidad de la evidencia aportada por dichos estudios).
- Considerar en la lista de referencia el documento que GSK hizo llegar al CAVEI en Enero 2016.

## Conclusiones

- Que las preguntas que guíen la revisión sistemática sean dos: una global sobre la efectividad de las vacunas y otra, en torno a los serotipos que las diferencian.
- Eliminación de las hipótesis 1 y 4.
- Notificar la edición de la hipótesis 3: *“El uso de vacunas conjugada VPC13 es más efectivo que el uso de VPC10 en disminuir la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva, causada por el serotipo 19 A, en niños de 0 a 5 años”*.
- Suprimir el término eficacia en el documento.
- Sobre los tipos de estudios a incluir en la revisión, se edita como sigue: *Los estudios que serán incluidos en esta revisión serán estudios de casos y controles y estudios de cohortes que evalúen PCV10 y PCV13 con el objeto de determinar la efectividad de dichas vacunas en reducir la tasa de ataque de la enfermedad neumocócica (neumonía, enfermedad invasiva por neumococo y otitis media) producida por los serotipos contenidos en la PCV13.*

### 3. Vacunación contra el dengue en Isla de Pascua

***La Presidenta del CAVEI propone tratar primero el procedimiento de solicitud de pronunciamiento sobre vacunación contra el dengue en Isla de Pascua que hizo el PNI al Panel de Expertos con fecha 22 de Febrero 2016.***

- Se hace ver que el carácter de urgencia de tal consulta (pronunciamiento con un plazo de 7 días), no resultó ser tal.
- El PNI aclara que el CAVEI, según reglamento interno, se reúne para discutir temas de interés propio y tratar consultas hechas por el MINSAL. El Ministerio evaluó el carácter de urgencia, en el caso del dengue en Isla de Pascua, como una necesidad de tener una respuesta pronta ante posibles presiones políticas y de los medios. El contexto, al pasar los días, dio cabida a que la discusión tomara lugar hoy, casi dos semanas después de efectuada la solicitud.
- En la práctica, hay acuerdo que es difícil que este comité pueda generar una opinión consensuada o lograr un acuerdo que represente la opinión de todos en un plazo de una semana, menos aún por correo electrónico.
- Se propone modificar el reglamento interno del CAVEI para reflejar cómo proceder ante estas consultas contingentes. Puede darse la situación de que la urgencia del MINSAL realmente no pueda esperar más que el plazo definido en la consulta.
- La tramitación interna en el MINSAL para hacer cambios al reglamento es demorosa. El proceso de sanción del actual reglamento tomó alrededor de 1 año. Se

propone como alternativa a lo anterior, aprobar los nuevos procedimientos quedando constancia en Acta. Cuando se hayan acumulado un cierto número, se enviará una actualización del Reglamento para su formalización mediante Resolución.

- Algunos recuerdan que hubo ocasiones en que el MINSAL tomó decisiones sin consultar al CAVEI, lo que provocó molestia en el comité de la época. Sin embargo, se debe considerar que el MINSAL no está, necesariamente, obligado a consultar a este comité.

## **Conclusiones**

### ***Sobre el procedimiento de solicitud de pronunciamiento***

- La manera de proceder para cambiar el funcionamiento del CAVEI es que se redacte una enmienda al Reglamento Interno y ésta se apruebe en Acta.
- En particular, se redactará una enmienda a propósito de cómo responder a las solicitudes con plazos muy acotados que envíe el MINSAL. El Abogado Sr. Eduardo Díaz enviará una propuesta. En el ínterin, el cambio regirá a partir del acuerdo verbal al que se llegó en la reunión.
- Entre los miembros del CAVEI, definir encargados de revisar vacunas que estén en desarrollo y vacunas recientemente registradas para estar mejor preparados para responder a eventuales consultas del MINSAL.

### ***Vacunación contra el dengue en Isla de Pascua***

\*Los Drs. Biagini y Avendaño enviaron sus comentarios por escrito.

Antecedentes al respecto:

- Brotes epidémicos pequeños.
- No hay mortalidad por dengue.
- La morbilidad o secuelas no es significativa.
- Hubo un caso grave de dengue en una mujer de alrededor de 20 años, evolucionó con shock.
- En la Isla de Pascua no hay posibilidad de transfundir hemoderivados y el tiempo mínimo de traslado al continente en situación de urgencia no es menor a las 30 horas

- Sobre estudios serológicos, en el brote del 2002 se encuentra DEN-1; hubo mínima detección de DEN-4 de lo cual no se sabe más que dos casos clínicos. En la Isla de Pascua la realización de estudios serológicos es compleja por factores asociados a la cultura local.
- Es importante realizar un censo serológico. El concepto de que la población flotante es mayor que la residente, en la actualidad no es así, necesariamente. Cuando se vacunó contra la fiebre amarilla, la población era de 3700 habitantes; actualmente, son 6700. Si bien en la epidemia anterior se debe haber infectado toda la isla, existe población que se ha ido asentando a un ritmo creciente, respecto de la cual se desconoce exposición al dengue.
- Los casos que hoy ocurren siguen siendo DEN-1, lo que sugiere la existencia aún de población susceptible.
- La potencial introducción de un nuevo serotipo es motivo de preocupación. La naturaleza muestra que DEN-1 será el primero en introducirse, y luego entrarán los siguientes. En la polinesia circulan DEN-2, DEN-3 y DEN-4, teniendo la misma una puerta de entrada a la Isla de Pascua.
- La dificultad para erradicar el mosquito está en que la geografía de la Isla favorece el reservorio de larvas en innumerables puntos naturales. Un segundo problema es el manejo de la basura, que se trae al continente una vez al mes, siendo el vector resistente a la mayoría de los insecticidas.
- El riesgo es de todas las enfermedades asociadas al Aedes, no sólo dengue.
- Los nuevos casos del año 2015 ocurrieron en una concentración urbana a 800-1000 metros de la ciudad principal. Las dificultades para la eliminación del vector provienen del ámbito cultural y político, no existiendo hasta ahora en la cultura local la incorporación del concepto de que la erradicación del vector tiene relación con acciones locales también. La población local demanda que el Estado no fumiga lo suficiente ni maneja óptimamente sus desechos. La Isla de Pascua no cuenta con un relleno sanitario, sino que un vertedero; allá buscan el procesamiento industrial de basura, como la producción de bloques compactos. Otro punto dice relación con el control biológico, expertos están de acuerdo en que el escenario de la Isla es bueno para hacer un estudio en esta materia.
- Si bien se pide efectividad del 80% para la introducción de vacunas, el uso de la vacuna disponible con efectividad del 50% puede justificarse en que busca proteger contra DEN-2, DEN-3 y DEN-4, y en menor medida, DEN-1.
- Si bien el hospital ha mejorado su capacidad resolutive y pueden manejar pacientes más complejos, existen dificultades estructurales del propio hospital que favorecen al vector.
- Sobre la vacuna contra el dengue:

- Existe sólo una vacuna registrada, la de Sanofi Pasteur de eficacia mediana ( $\pm 60\%$ ) en población mayor de 9 años; su eficacia es del orden de 50% para DEN-1. Ha sido aprobada en algunos países endémicos.
- Durante el desarrollo y registro de este producto, el grupo de niños fue retirado del registro por asuntos de seguridad. En ellos habría respuestas preocupantes a nivel de estudios controlados, lo que podría cambiar ampliando la escala del estudio. La entidad que registró la vacuna sugiere seguimiento a largo plazo en la población para la cual el producto fue autorizado, mayores de 9 años.
- En el estudio de Hadinegoro *et al.*<sup>1</sup>, que hace el seguimiento a largo plazo (a tres años), de los participantes de los ensayos clínicos pivotes para el registro de la vacuna, se observó en los niños menores de 9 años vacunados una tendencia a un mayor riesgo de hospitalización y enfermedad severa entre los hospitalizados cuando comparados con los niños no vacunados, aunque estos resultados no son estadísticamente significativos y, en general, tienen intervalos de confianza bastante anchos.
- Esta vacuna ha sido registrada en Argentina y Brasil.
- Menos riesgoso sería un escenario de uso temprano de la vacuna en la Isla de Pascua bajo un sistema de vigilancia de efectos adversos.

## Conclusiones

### *Sobre la vacunación contra el dengue en Isla de Pascua*

- No se recomienda el uso inmediato de la vacuna. Es preciso poner especial atención a la evidencia que se va produciendo. Para Abril 2016 se espera la publicación de la recomendación de los expertos del SAGE a la OMS sobre la seguridad de la vacuna contra el dengue.

Independientemente del uso de la vacuna, resulta pertinente mencionar la adopción de otras medidas de salud pública como serían:

- Avanzar en conocer el estatus serológico de la población.
- Mantener una vigilancia de arbovirosis, incluyendo el vector.
- Asegurar un diagnóstico certero y rápido de infección por dengue (ISP); aislar y caracterizar al agente (serotipo, ¿genotipo?)
- Tomar las medidas ambientales recomendadas por expertos para controlar el vector.

<sup>1</sup> Hadinegoro *et al.* Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. N Engl J Med 2015; 373:1195-1206

#### **4. Comunicado en relación con el dictamen emitido por la Contraloría General de la República en relación con VPH**

- Se considera un documento adecuado y preciso.
- Requiere ser dirigida a alguna autoridad o institución. Lo apropiado para este comité es adjuntar el comunicado al acta, dirigido al Subsecretario de Salud.
- Agregar el punto de que la autoridad de salud pública tiene la facultad para hacer uso *open label* de un producto. Lo anterior permite un uso con un fin distinto a lo que hace mención el registro, como también hacer uso de un producto no registrado.
- Quienes acudieron a la Contraloría disconformes por el registro de VPH en dos dosis cuestionan que el día del registro, la Comisión para el Registro y Autorizaciones Sanitarias del ISP no habría procedido de manera correcta, además de poner en discusión que en esa comisión comienza la participación del CAVEI representado por un miembro consejero.
- La experiencia del proyecto epidemiológico de Guanacaste, Costa Rica, no está mencionada. En él se estudió respuesta a dos dosis de VPH.

#### **Conclusión**

- Dras. Lagos y Navarrete harán edición del comunicado. La versión final se adjuntará al Acta.

**PROXIMA REUNION: JUEVES 12 DE MAYO, 14:00h.**

**ANEXO**

**Señor  
Dr. Jaime Burrows  
SUBSECRETARIO DE SALUD PÚBLICA  
Ministerio de Salud de Chile  
Presente.**

**Materia: Dictamen de la Contraloría  
General de la República sobre la Vacuna  
contra el Virus Papiloma Humano.**

De nuestra consideración

El Comité Asesor de Vacunas y Estrategias de Inmunización (CAVEI) ha tomado conocimiento del Oficio de la Contraloría General de la República N°99.167, de diciembre de 2015, emitido a raíz de consultas enviadas al organismo contralor sobre: a) el mérito administrativo del procedimiento utilizado para la adquisición de la vacuna tetravalente contra el Virus Papiloma Humano (Gardasil<sup>®</sup>); y b) el cumplimiento de la normativa que regula el registro vacunas por parte del ISP, al momento de autorizar el uso de dicha vacuna en un esquema de dos dosis. Habida cuenta que el citado Oficio alude en varios de sus párrafos al rol que habría tenido el CAVEI en este último proceso, y que dichas alusiones a nuestro juicio denotan desconocimiento de las funciones y las facultades de este Comité, deseamos aclarar lo siguiente:

- El CAVEI es un organismo consultivo, independiente del Ministerio de Salud, creado con el propósito de asesorar a la autoridad de Salud Pública en el diseño e implementación de medidas de inmunización eficientes, seguros y coherentes con las necesidades de la población chilena, con base en el conocimiento científico existente y la experiencia práctica disponible al nivel global.
- Las opiniones y recomendaciones que pueda emitir el CAVEI en las materias de su competencia tienen carácter informativo; no son vinculantes para la toma de decisiones por parte del Ministerio de Salud, y tampoco inciden en los criterios y normas que rigen el quehacer del ISP, en su calidad de autoridad responsable autorizar el registro y las indicaciones de uso de las vacunas en Chile.
- En nuestra lectura del Oficio en comento, advertimos que el organismo contralor confunde nuestro Comité con las instancias evaluadoras oficiales que posee el ISP, para los efectos de autorizar el registro de las nuevas vacunas, o las modificaciones de uso de aquellas previamente registradas en el país. Si bien el CAVEI puede ser

invitado a opinar en tales evaluaciones, su opinión en ningún caso podrá prevalecer sobre los procedimientos y las exigencias que debe aplicar el ISP para pronunciarse sobre un nuevo registro o indicación de uso de una vacuna.

- En contraposición a lo anterior, el registro sanitario otorgado por el ISP es un antecedente fundamental, pero no el único que el CAVEI tiene en consideración a la hora de formular sus recomendaciones para la autoridad de Salud Pública. Así mismo, la legislación vigente en Chile (y en muchos otros países) faculta a la autoridad nacional de Salud Pública para implementar medidas de vacunación con productos no registrados, para utilizar una vacuna registrada en un grupo etario distinto, y también para disponer su administración en un régimen posológico diferente al señalado en el registro sanitario. Ciertamente, tales recomendaciones y medidas deben estar debidamente fundamentadas en argumentos técnicos y de salud pública.
- Hasta la fecha, el CAVEI ha emitido sólo dos pronunciamientos sobre la vacuna VPH: en octubre de 2012 y en abril de 2014. En ambas oportunidades el Comité basó su pronunciamiento en una revisión y discusión acabada de la evidencia disponible, y fue consistente en recomendar al Ministerio de Salud un esquema de inmunización con dos dosis. Considerando la experiencia post-registro acumulada en los últimos dos años, el CAVEI reitera su recomendación de inmunizar a las niñas chilenas contra el VPH con un régimen de vacunación de 2 dosis, a partir de los 9 años de edad, con un intervalo de 6 a 12 meses entre sí.

Por último, deseamos manifestarle que conocemos y respetamos plenamente las atribuciones de la Contraloría General de la República, y valoramos que el Oficio N° 99.167 señale en forma explícita que no compete a esa entidad contralora “*evaluar los aspectos técnicos y científicos que ponderó la autoridad para decidir la adquisición de la vacuna...*”. En tal sentido, nos parece contradictorio y preocupante que uno de los párrafos finales del mismo documento, elaborado por el Departamento de Asesoría Jurídica de la CGR, emita juicios acerca de la pertinencia de los estudios evaluados por el ISP, que eventualmente condujeron a autorizar el cambio de posología de la vacuna tetravalente contra VPH. Estamos firmemente convencidos que este tipo de juicios sólo puede ser emitido por profesionales con formación en las distintas ciencias básicas y aplicadas inherentes al desarrollo de las vacunas, y a su utilización como herramientas de salud pública.

Dejamos a su criterio transmitir estas aclaraciones a la CGR, u otras entidades interesadas, si lo estima pertinente.

**Santiago, marzo de 2016.**