Red PARF Documento Técnico No. 1

Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

Grupo de Trabajo de Vacunas

Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas y Guía para la Preparación de una Solicitud de Registro Sanitario

Organización Panamericana de la Salud
Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud

RED PARF
PANDRH

Red PARF Documento Técnico No. 1

Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

Grupo de Trabajo de Vacunas

Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas y Guía para la Preparación de una Solicitud de Registro Sanitario

Washington, DC
Marzo del 2010

Organización Panamericana de la Salud
Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud
RED PARF
PANDRH

Biblioteca Sede OPS – Catalogación en la fuente

Requisitos armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía para la preparación de una solicitud de registro sanitario
Red PARF Documento Técnico No. 1
ISBN 978 92 75 33083 8

Se publica también en inglés, con el título:
Harmonized requirements for the licensing of vaccines in the Americas and Guidelines for preparation of application
PANDRH Technical Document No. 1
ISBN 978 92 75 13083 4

Se publica también en francés, con el título:
Exigences harmonisées pour l'homologation des vaccins dans la Région des Amériques et Guide d'application
RPHRP Document Technique No. 1
ISBN 978 92 75 23083 1

Discutido y aprobado por la V Conferencia de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, Noviembre de 2008, en Buenos Aires - Argentina.

© Organización Panamericana de la Salud 2010

Se reservan todos los derechos. Esta publicación puede solicitarse a [Área de Sistemas de Salud basados en Atención Primaria en Salud / Medicamentos y Tecnologías Sanitarias], Pan American Health Organization, 525 23rd Street, NW, Washington, DC, USA (tel.: +202-974-3644; fax: +202-974-3610; e-mail: cortesan@paho.org). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OPS —ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales— deben dirigirse a: Knowledge Management and Communication, a la dirección precitada (fax: +202-974-3652; e-mail: pubrights@paho.org).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

CONTENIDO

CAPÍTULO 1: REQUISITOS ARMONIZADOS PARA EL REGISTRO DE VACUNAS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS **1**

INTRODUCCIÓN 3

ANTECEDENTES 3

OBJETIVO 4

ALCANCE 4

MÓDULO 1. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA - LEGAL 5

MÓDULO 2. RESÚMENES 6

MÓDULO 3. INFORMACIÓN DE CALIDAD (QUÍMICA, FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA) 7

MÓDULO 4. INFORMES NO CLÍNICOS 9

MÓDULO 5. INFORMES DE ESTUDIOS CLÍNICOS 10

CAPÍTULO 2: GUÍA PARA LA PREPARACIÓN DE UNA SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO **11**

INTRODUCCIÓN 13

MÓDULO 1. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA - LEGAL 13

MÓDULO 2. RESÚMENES 17

MÓDULO 3. INFORMACIÓN DE CALIDAD (QUÍMICA, FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA) 19

MÓDULO 4. INFORMES NO CLÍNICOS 24

MÓDULO 5. INFORMES DE ESTUDIOS CLÍNICOS 25

GLOSARIO **27**

ABREVIATURAS **29**

BIBLIOGRAFÍA **31**

AGRADECIMIENTOS **33**

CAPÍTULO 1:
REQUISITOS ARMONIZADOS PARA EL REGISTRO DE VACUNAS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS

INTRODUCCIÓN

La responsabilidad de la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas es del fabricante en primer lugar y las Autoridades Nacionales de Regulación (ANR) de cada país deben establecer los procedimientos para asegurar que los productos y los fabricantes cumplen con los criterios establecidos.

Las vacunas son medicamentos de origen biológico con cierta variabilidad intrínseca, se caracterizan por procesos de fabricación complejos y por ser administradas masivamente a poblaciones de niños, adolescentes y adultos sanos. Su calidad no puede ser evaluada sólo por ensayos del producto final, se recomienda a las ANR establecer un sistema de reglamentación específico para este tipo de medicamento.

Las ANRs tienen dentro de sus funciones básicas evaluar la calidad, eficacia y seguridad de las vacunas, que conlleva a la autorización de su uso, distribución y comercialización en el mercado, lo que implica otorgar un registro sanitario y la autorización de comercialización.

Para efectuar el proceso de registro de una vacuna, las ANRs deberán establecer los requisitos que deben cumplir los solicitantes. Estos requisitos constituyen la información necesaria que conforme el expediente de registro, muestre evidencias de que la vacuna ha pasado las fases de investigación, desarrollo, producción y control de calidad, así como también los estudios clínicos, que avalen la calidad, seguridad y eficacia requerida para su uso en humanos.

Otro aspecto importante a considerar durante el proceso de evaluación de una vacuna es que el establecimiento fabricante debe cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). La ANR debe contar con una base legal y reglamentaria sólida, que permita ejercer sus funciones con independencia, transparencia y autoridad, por lo que su personal debe estar capacitado y poseer la experiencia necesaria para la evaluación.

ANTECEDENTES

Durante la Cuarta Conferencia de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RPARF), realizada en marzo del 2005 en República Dominicana, se propuso la creación del Grupo de Trabajo de Vacunas (GT Vacunas), como una respuesta a la necesidad del desarrollo de documentos armonizados en este tema. Dicho grupo fue constituido en junio del 2005 en Panamá. En esta primera reunión fueron definidos la misión, los objetivos y el plan de trabajo. El Grupo se propuso como tarea prioritaria elaborar los Requisitos Armonizados para el Registro de las Vacunas en la Región, tomando como documentos base, los requisitos para medicamentos elaborados por el Grupo de Trabajo de Registro de la Red PARF, el documento elaborado en 1999 por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sobre Requisitos para el Registro de Vacunas y los requisitos de los países participantes (Argentina, Brasil, Cuba y Panamá).

A partir de la información recopilada en la primera reunión, se diseñó una encuesta diagnóstica que fue enviada a todos los países de la Región con el objetivo de conocer los requisitos que se están aplicando en cada país. Esta información fue procesada por el secretariado de OPS/Washington DC, Estados Unidos.

Durante la segunda reunión del GT Vacunas realizada en Diciembre de 2005, en Caracas, Venezuela, se revisó toda la información enviada por 16 países de la Región como respuesta a la encuesta diagnóstica. Los países que enviaron respuestas fueron: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, República Dominicana, Uruguay y Venezuela.

Coherentes con los objetivos de la red PARF de armonizar los lineamientos y tomando en consideración toda la documentación anteriormente mencionada y otros documentos tales como el Documento Técnico Común (CTD) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y las Series de Informes Técnicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se elaboró la primera versión del documento sobre Requisitos Armonizados para el Registro de las Vacunas en la Región, durante el mes de abril de 2006, y se envió a revisión por los miembros integrantes del GT Vacunas, siendo discutido durante la tercera reunión del Grupo en junio de 2006 en Ottawa, Canadá. Además durante los meses julio, agosto y septiembre de 2006, se elaboró la versión final de la Guía de Aplicación del documento de Propuesta de Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en las Américas, que amplía la información correspondiente a los requisitos establecidos en el documento armonizado.

Posteriormente, el documento fue sometido a revisión por la opinión pública, con traducciones en inglés y francés. En octubre del 2008, se realiza en Washington DC, una reunión con las ANR y la industria para

analizar los comentarios recibidos, resaltando de manera importante la solicitud del uso de la misma numeración y estructura del CTD de la ICH. La versión final fue presentada para su aprobación ante la V Conferencia de la Red PARF realizada en Argentina, en noviembre del 2008.

Siguiendo las pautas establecidas por el CTD de la ICH, este documento consta de cinco (5) módulos adaptados al registro sanitario de vacunas.

MÓDULO 1. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA - LEGAL

MÓDULO 2. RESÚMENES

MÓDULO 3. INFORMACIÓN DE CALIDAD (QUÍMICA, FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA)

MÓDULO 4. INFORMES NO - CLÍNICOS

MÓDULO 5. INFORMES DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Durante el proceso de evaluación, deben tenerse en cuenta las recomendaciones de la OMS para la producción y control de la vacuna en cuestión, así como también las BPM, y las guías de evaluación clínica y no clínica publicadas a través de las Series de Informes Técnicos de la OMS. Con el objetivo de brindar información complementaria sobre los Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas, se elaboró un documento anexo que constituye una Guía para su aplicación.

OBJETIVO

El objetivo del presente documento es establecer requisitos armonizados a ser presentados por el solicitante para el registro de las vacunas de uso humano en la Región de las Américas, lo cual permitirá que el nivel de información solicitada sea el mismo para todos los países, facilitando así este proceso y consecuentemente el acceso a las vacunas. Con una visión futura de un registro común entre los países, lo que permitirá obtener un mayor beneficio de los recursos técnicos y económicos disponibles en la Región.

ALCANCE

Se aplica para todas las vacunas de uso humano que se vayan a registrar, independientemente de su origen de fabricación, o si han sido registradas en otro país, considerando la legislación vigente en el país donde se solicitará el registro.

MÓDULO 1. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA - LEGAL

La información de este módulo dependerá de la legislación de cada país.

1.1 Índice (módulos 1 al 5)

1.2 Formulario de solicitud

1.2.1 Nombre comercial de la vacuna

1.2.2 Nombre genérico de la vacuna

1.2.3 Concentración

1.2.4 Forma Farmacéutica

1.2.5 Director Técnico/Responsable Sanitario

1.2.6 Representante Legal en el país

1.2.7 Propietario de la vacuna a nivel internacional

1.2.8 Fabricante del (los) principio (s) activo (s)

1.2.9 Fabricante del producto terminado

1.2.10 Otros Laboratorios que participan en el proceso de fabricación

1.2.11 Responsable de la liberación de lotes de producto terminado

1.2.12 Presentación comercial de la vacuna

1.2.13 Vía de administración

1.2.14 Condiciones de almacenamiento o conservación

1.2.15 Formula cuali-cuantitativa por unidad de dosis

1.2.16 Documentos legales del producto:

- Documento que avale al director técnico / profesional técnico responsable del producto
- Autorización del Representante o Carta de Representación
- Certificado de Producto Farmacéutico (CPF)
- Certificado(s) de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)
- Certificado de marca registrada (opcional)
- Certificado de patentes de invención (conforme legislación del país)
- Certificado de liberación de lote emitido por la ANR (productos importados)
- Declaración del fabricante de incluir toda la información pertinente y veraz

1.3 Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto

1.3.1 Resumen de las Características del producto

1.3.2 Etiquetado, Prospecto y la Información para profesionales de la salud

1.3.2.1 Etiqueta del envase primario

1.3.2.2 Etiqueta del envase secundario

1.3.2.3 Prospecto

1.3.2.4 Empaque final de comercialización

1.3.2.5 Información para los profesionales de la salud o información para prescripción en la modalidad amplia y reducida

1.3.3 Muestras y Maquetas

1.3.3.1 Muestras del producto terminado (conforme a legislación de cada país)

1.3.3.2 Protocolo resumido de producción y control del lote

1.4 Listado de países donde ha sido previamente registrado el producto

1.5 Información acerca de los expertos

1.6 Evaluación del riesgo para el medio ambiente

MÓDULO 2. RESÚMENES

2.1 Índice general

2.2 Introducción

2.3 Resumen global de la calidad

Introducción

2.3.S Resumen del principio activo

2.3.P Resumen del producto terminado

2.4 Visión general de la parte no clínica

2.5 Visión general de la parte clínica

Introducción

Índice

2.5.1 Discusión detallada del desarrollo del producto

2.5.2 Visión general de Inmunogenicidad

2.5.4 Visión general de Eficacia

2.5.5 Visión general de Seguridad

2.5.6 Conclusiones balance riesgo beneficio

2.5.7 Referencias bibliográficas

2.6 Resumen no clínico

2.6.1 Introducción

2.6.2 Resumen escrito de farmacología

2.6.3 Resumen tabulado de farmacología

2.6.4 Resumen escrito de farmacocinética (cuando proceda)

2.6.5 Resumen tabulado de farmacocinética (cuando proceda)

2.6.6 Resumen escrito de toxicología

2.6.7 Resumen tabulado de toxicología

2.7 Resumen clínico

Introducción

Índice

2.7.2 Resumen de los estudios clínicos de Inmunogenicidad

2.7.3 Resumen de los estudios clínicos de Eficacia

2.7.4 Resumen de los estudios clínicos de Seguridad

2.7.5 Referencias bibliográficas

MÓDULO 3. INFORMACIÓN DE CALIDAD (QUÍMICA, FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA)

3.1 Índice del módulo

3.2 Contenido

3.2.S Principio(s) activo(s)

3.2.S.1 Información general, materiales de partida y materias primas

3.2.S.1.1 Nombre o denominación genérica del principio activo

3.2.S.1.2 Fórmula estructural, molecular y masa molecular relativa (según aplique)

3.2.S.1.3 Descripción y caracterización del principio activo

3.2.S.1.4 Descripción general de los materiales de partida

- Cepa
- Sistema de bancos semilla/maestro/ trabajo
- Huevos embrionados

3.2.S.1.5 Descripción general de las materias primas

3.2.S.1.6 Certificados analíticos avalados por el fabricante y el solicitante del registro

3.2.S.2 Proceso de fabricación del principio activo

3.2.S.2.1 Fabricante(s)

3.2.S.2.2 Descripción del proceso de fabricación

- Diagrama de flujo del proceso de fabricación
- Descripción del sistema de identificación de lotes
- Descripción del proceso de inactivación o detoxificación (según aplique)
- Descripción del proceso de purificación
- Descripción de proceso de conjugación (según aplique)
- Estabilización del principio activo
- Reproceso
- Procedimiento de llenado del principio activo, controles del proceso

3.2.S.2.3 Control de los materiales

3.2.S.2.4 Identificación de pasos críticos del proceso y controles realizados. Selección y justificación de las etapas críticas

3.2.S.2.5 Validación del proceso de fabricación. Descripción de cambios

3.2.S.3 Caracterización del principio activo

3.2.S.4 Control de calidad realizado al principio activo

3.2.S.4.1 Especificaciones

3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos

3.2.S.4.3 Validación de procedimientos analíticos

3.2.S.4.4 Resultados de consistencia y análisis de lotes

3.2.S.4.5 Justificación de las especificaciones

3.2.S.5 Estándares o materiales de referencia

3.2.S.6 Sistema envase cierre

3.2.S.7 Estabilidad del principio activo

- **3.2.S.7.1** Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones
- **3.2.S.7.2** Programa de estabilidad posterior a la aprobación
- **3.2.S.7.3** Resultados de estudios de estabilidad
- **3.2.S.7.4** Almacenamiento y condiciones de transporte del principio activo

3.2.S.8 Consistencia de producción del principio activo

3.2.P Producto terminado

3.2.P.1 Descripción y composición del producto terminado

3.2.P.2 Desarrollo farmacéutico

- **3.2.P.2.1** Principio activo
- **3.2.P.2.2** Producto terminado
- **3.2.P.2.3** Desarrollo del proceso de manufactura
- **3.2.P.2.4** Sistema envase cierre, compatibilidad
- **3.2.P.2.7** Justificación de la formula cuali-cuantitativa final

3.2.P.3 Manufactura del producto terminado

- **3.2.P.3.1** Fabricante
- **3.2.P.3.2** Fórmula del lote
- **3.2.P.3.3** Descripción del proceso de manufactura
- **3.2.P.3.4** Control de pasos críticos e intermedios
- **3.2.P.3.5** Validación y/o evaluación de procesos
- **3.2.P.3.6** Descripción del sistema de identificación de lotes

3.2.P.4 Control de adyuvante, preservativo, estabilizantes y excipientes

- **3.2.P.4.1** Especificaciones
- **3.2.P.4.2** Procedimientos analíticos
- **3.2.P.4.3** Validación de los procedimientos analíticos
- **3.2.P.4.4** Justificación de especificaciones
- **3.2.P.4.5** Sustancias de origen humano o animal
- **3.2.P.4.6** Empleo de nuevos adyuvantes, preservativos, estabilizantes y/o excipientes

3.2.P.5 Control del producto terminado

- **3.2.P.5.1** Especificaciones
- **3.2.P.5.2** Procedimientos analíticos
- **3.2.P.5.3** Validación de procedimientos analíticos
- **3.2.P.5.4** Resultados de consistencia y análisis de lotes
- **3.2.P.5.5** Determinación y caracterización de impurezas
- **3.2.P.5.6** Justificación de especificaciones
- **3.2.P.5.7** Certificados analíticos avalados por el fabricante y el solicitante del registro

3.2.P.6 Estándares y materiales de referencia

3.2.P.7 Sistema envase cierre

- Especificaciones del envase primario y secundario
- Pruebas y evaluación de los materiales de envase

3.2.P.8 Estabilidad

3.2.P.8.1 Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones:

- Para liofilizados presentar estudio de estabilidad del liofilizado, del diluyente y del producto una vez reconstituido.
- Termoestabilidad (cuando aplique)

3.2.P.8.2 Programa de estabilidad posterior a la aprobación

3.2.P.8.3 Resultados de estudios de estabilidad

3.2.P.8.4 Descripción de los procedimientos para garantizar la cadena de frío

3.2.A Apéndices. Algunas ANR solicitan incluir en los apéndices del Módulo 3, la siguiente información:

3.2.A.1 Equipos y facilidades

3.2.A.2 Evaluación de la seguridad a agentes adventicios

3.3 Referencias bibliográficas

MÓDULO 4. INFORMES NO CLÍNICOS

Los estudios no clínicos realizados deberán seguir los lineamientos de la OMS. *Guidelines in non-clinical evaluation of vaccines*, WHO Technical Report Series 927, 2005, o vigente a la fecha.

4.1 Índice del módulo

4.2 Informes de estudios

4.2.1 Farmacología

4.2.1.1 Estudios farmacodinámicos (inmunogenicidad de la vacuna)

4.2.1.2 Estudios farmacodinámicos de adyuvantes (si aplica)

4.2.2 Farmacocinética

4.2.2.1 Estudios farmacocinéticos (en el caso de nuevos adyuvantes, nuevas vías de administración

4.2.3 Toxicología

4.2.3.1 Toxicología general, se requiere presentar información sobre:

- Diseño del estudio y justificación del modelo animal
- Especies animales utilizadas, edad y tamaño de los grupos
- Dosis, ruta de administración y grupos de control
- Parámetros monitoreados
- Tolerancia local

4.2.3.2 Toxicología especial (para las vacunas que procedan), se requiere presentar información sobre:

- Investigaciones inmunológicas especiales
- Estudios de toxicidad en poblaciones especiales

- Estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad
- Estudios de toxicidad reproductiva

4.2.3.3 Toxicidad de nuevas sustancias incorporadas a la formulación (nuevos adyuvantes, estabilizadores, aditivos)

4.2.4 Consideraciones especiales

4.2.4.1 Evaluación del posible "shedding" (excreción) del microorganismo (para las vacunas atenuadas)

4.3 Referencias bibliográficas

MÓDULO 5. INFORMES DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Los estudios clínicos realizados deberán seguir los lineamientos de la OMS. *Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations*, WHO Technical Report Series 924, 2005, o vigente a la fecha, y los lineamientos regulatorios establecidos en cada país.

5.1 Índice del módulo

5.2 Contenido: Informes de los estudios clínicos

- Estudios Fase I
- Estudios Fase II
- Estudios Fase III
- Consideraciones Especiales
- Adyuvantes
- Estudios que demuestren la no inferioridad de la vacuna (en caso de vacunas elaboradas por nuevos productores y vacunas combinadas)
- Interferencias con otras vacunas

5.3 Reportes de Estudios Clínicos

5.3.6 Estudios Fase IV – Plan de Farmacovigilancia (si aplica)

5.4 Referencias bibliográficas

CAPÍTULO 2:
GUÍA PARA LA PREPARACIÓN DE UNA SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO

INTRODUCCIÓN

Esta guía amplía la información concerniente a los recaudos establecidos en el documento sobre Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas, incluidos en el Capítulo 1 del presente documento, y brinda información complementaria.

Para efectuar la solicitud del registro sanitario, cada país tiene su propio formulario acorde con la legislación vigente. La información mínima a presentar por el solicitante ha sido armonizada por el Grupo de Trabajo de Vacunas, de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, en el documento sobre Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas. Las vacunas por sus características particulares deben ser siempre consideradas para el registro sanitario como productos nuevos.

En algunos países consideran la información sobre los establecimientos de fabricación como parte del expediente de registro y otros no, dependiendo de la estructura organizativa que posea la ANR.

MÓDULO 1. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA - LEGAL

La información contenida en este módulo depende de la Legislación de cada país. Entre los requisitos exigidos se encuentran:

1.1 Índice (Módulos 1 al 5). La solicitud de registro para vacunas deberá presentar un índice de la información contenida en cada módulo.

1.2 Formulario de solicitud. Cada país posee un formulario conforme a su legislación y la información mínima que debe contener dicho formulario es:

1.2.1 Nombre comercial de la vacuna. Corresponde al nombre con que se comercializará la vacuna.

1.2.2 Nombre genérico de la vacuna. Según la denominación aceptada por la Organización Mundial de la Salud, denominación común internacional o en Farmacopeas oficiales reconocidas en el país.

1.2.3 Concentración. Se debe declarar la concentración de principio(s) activo(s) contenido(s) en la vacuna.

1.2.4 Forma Farmacéutica. Indicar la forma farmacéutica de la vacuna, por ejemplo: solución inyectable, polvo liofilizado para suspensión inyectable.

1.2.5 Director Técnico/Responsable Sanitario. Es el profesional responsable del producto en el país donde se solicita el registro sanitario. Debe declarar su nombre, dirección, teléfono, fax, E-mail, número del Colegio de Profesionales al que pertenece y número de registro de título, según la legislación del país.

1.2.6 Representante Legal en el país. Se refiere a la Empresa de Representación del producto, la cual se encargará de su comercialización en el país. Se debe declarar el nombre completo, dirección, teléfono, fax, E-mail. Algunos países de la Región no requieren Representante Legal residente en el país para gestionar el registro sanitario de un producto.

1.2.7 Propietario de la vacuna a nivel internacional. Se debe declarar el nombre completo del propietario de la vacuna, datos de la institución (dirección, teléfono, fax y E-mail).

1.2.8 Fabricante del (los) principio(s) activo(s). Indicar el (los) Nombre(s), dirección, teléfono, fax, E-mail, del (los) laboratorio(s) fabricante(s) del (los) principio(s) activo(s) que contiene la vacuna.

1.2.9 Fabricante del producto terminado. Indicar el (los) Nombre(s), datos de la institución (dirección, teléfono, fax, E-mail del (los) laboratorio(s) que fabrican el producto final.

1.2.10 Otros Laboratorios que participen en el proceso de fabricación. En el caso de que alguna parte del proceso sea realizada en otro laboratorio, deberán declarar nombre, dirección, teléfono, fax, E-mail. Para vacunas liofilizadas debe declararse el nombre, dirección, teléfono, fax, E-mail del productor del diluente.

1.2.11 Responsable de la liberación de lotes de producto terminado. Debe declararse el nombre y cargo de la persona responsable de liberar los lotes de la vacuna.

1.2.12 Presentación comercial de la vacuna. Indicar si la presentación de la vacuna a comercializar es unidosis o multidosis y si será distribuida en empaque unitario o de varias unidades en el mismo empaque y si contiene algún accesorio adicional, ejemplo dispositivo de transferencia.

1.2.13 Vía de administración. Declarar la vía de administración indicada para la vacuna.

1.2.14 Condiciones de almacenamiento o conservación. Señalar la temperatura de conservación adecuada para la vacuna, así como cualquier otro aspecto que se considere necesario, como por ejemplo: protéjase de la luz, no congelar.

1.2.15 Formula cuali-cuantitativa por unidad de dosis.

1.2.16 Documentos legales del producto. La información legal debe estar debidamente certificada, autentificado por el procedimiento existente del país de origen y emitido por la entidad correspondiente. Esta información puede ser presentada durante el proceso de evaluación, ya que estos trámites generalmente llevan tiempo, por lo que no constituirá una limitante en el momento de la presentación del expediente de registro.

- Documento que avale al director técnico / profesional técnico responsable del producto. Será requerido conforme a la legislación del país. Documento otorgado por el propietario de la vacuna donde indique claramente todos los datos del profesional que será responsable del producto en el país y que está facultado para efectuar las actividades regulatorias respectivas, entre ellas el registro sanitario de la vacuna.
- Autorización del Representante o Carta de Representación. Documento otorgado por el propietario de la vacuna donde autorice a la Empresa a representarlo y comercializar la vacuna en el país.
- Certificado de Producto Farmacéutico (CPF). Según modelo OMS. Procede en el caso de vacunas importadas por ser el certificado que emite Autoridad Regulatoria que otorga el Registro Sanitario. Este Certificado incluye información correspondiente al cumplimiento de las BPM del laboratorio fabricante. Algunos países aún emiten el Certificado de Libre Venta (CLV) en cuyo caso deberá enviar además el Certificado de BPF.
- Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Información que avale el cumplimiento de las BPM de todos los laboratorios que participen en el proceso de producción de la vacuna. Por ejemplo, fabricantes de principio(s) activo(s), fabricante del diluente, laboratorio acondicionador del producto terminado, encargado del etiquetado y estuchado, o que participe en cualquier otra etapa del proceso. Es importante que este Certificado indique para qué procedimientos está autorizado el establecimiento.
- Certificado de marca registrada (opcional).
- Certificado de patentes de invención (conforme legislación del país).
- Certificado de liberación de lote emitido por la ANR (productos importados). Corresponde al Certificado de liberación de lote emitido por la Autoridad Regulatoria del país de origen del producto, o por la Autoridad Regulatoria de la Región encargada de su liberación. El Certificado deberá corresponder al lote de las muestras remitidas con la solicitud de registro sanitario, según proceda.
- Declaración del fabricante de incluir toda la información pertinente y veraz. Debe incluir toda la información pertinente para la evaluación de la vacuna, tanto como si resulta favorable como desfavorable para el producto. Deberán presentarse todos los datos pertinentes acerca de todas las pruebas o ensayos toxicológicos y/o clínicos incompletos o abandonados, relativos a la vacuna y/o ensayos completos relacionados con indicaciones no cubiertas por la solicitud. Debe presentarse un documento que acredite que la información que ha sido brindada es la información correspondiente a todos los estudios que fueron realizados, independientemente del resultado de los mismos.

1.3 Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto

1.3.1 Resumen de las Características del producto. Deberá remitirse un resumen de las características de la vacuna en evaluación.

1.3.2 Etiquetado, Prospecto y la Información para profesionales de la salud. Deberá incluirse el texto propuesto para el acondicionamiento del envase primario, envase secundario o embalaje exterior, así como el prospecto:

1.3.2.1 Etiqueta del envase primario. Remitir proyecto de etiqueta para el envase primario o contenedor de la vacuna, el cual debe tener como mínimo la siguiente información:

- Nombre comercial
- Nombre genérico
- Forma Farmacéutica
- Concentración, potencia o título viral.
- Contenido/volumen
- Volumen/dosis
- Número de dosis por vial (para presentación multidosis)
- Vía de administración
- Temperatura de almacenamiento (si el tamaño del envase lo permite)
- Advertencias
- Número de Lote
- Fecha de vencimiento
- Fabricante
- Número de registro

1.3.2.2 Etiqueta del envase secundario. Incluir el texto de etiquetado propuesto para el envase secundario, llamado también empaque que protege al envase que contiene la vacuna, el cual debe tener como mínimo la información indicada a continuación:

- Nombre comercial
- Nombre genérico
- Forma farmacéutica
- Concentración, potencia o título viral
- Contenido/ volumen
- Volumen/dosis
- Número de dosis por vial (para presentación multidosis)
- Composición
- Declaración de excipientes
- Conservación del producto
- Vía de administración
- Instrucciones de preparación
- Modo de empleo
- Advertencias
- Distintivos de identificación (algunos países solicitan incluir algún distintivo del tipo de producto, como por ejemplo, banda de color amarillo para productos de uso pediátrico)
- Número de lote

- Fecha de vencimiento
- Nombre del Fabricante de producto terminado y dirección
- Nombre del Acondicionador y dirección
- Nombre del Titular, Representante o Distribuidor y dirección
- Nombre del Profesional Responsable
- Número de registro

1.3.2.3 Prospecto. Incluir el texto propuesto para el prospecto inserto de la vacuna, el cual debe contener como mínimo la información indicada a continuación.

- Nombre comercial
- Nombre genérico
- Forma farmacéutica
- Concentración, potencia o título viral
- Contenido/ volumen
- Volumen/dosis
- Número de dosis por vial (para presentación multidosis)
- Composición
- Declaración de excipientes
- Sustrato celular
- Vía de administración
- Indicaciones
- Esquema de inmunización
- Modo de empleo
- Precauciones
- Advertencias
- Eventos supuestamente asociados a vacunación e inmunización.
- Contraindicaciones
- Uso durante el embarazo y lactancia
- Conservación del producto / condiciones de almacenamiento
- Nombre del Fabricante de producto terminado y dirección
- Nombre del Acondicionador y dirección

1.3.2.4 Empaque final de comercialización. Deberán enviarse muestras o en su defecto maquetas del empaque primario y secundario de la vacuna, incluyendo prospecto y accesorios. Esto con la finalidad de contar con una representación de la vacuna, incluyendo los accesorios en caso de que proceda y verificar su correspondencia con lo descrito en las características de la vacuna en evaluación.

1.3.2.5 Información para los profesionales de la salud información para prescripción en la modalidad amplia y reducida. Remitir la información propuesta de la vacuna, a ser distribuida a los profesionales de la salud.

1.3.3 Muestras y Maquetas

1.3.3.1 Muestras del producto terminado (conforme a legislación de cada país). Se requerirá el envío de muestras para la correspondiente evaluación analítica.

1.3.3.2 Protocolo Resumido de Producción y Control de lote. Este protocolo debe seguir el formato recomendado por la OMS, en las recomendaciones o guías específicas para la producción y el control de la vacuna sometida a registro sanitario, que son publicadas en las Series de Informes Técnicos de la OMS. En el caso de vacunas innovadoras para las cuales aún no se cuente con recomendaciones específicas de la OMS, deberá remitirse el modelo de protocolo propuesto para su evaluación o aquel protocolo que haya sido aprobado por la Autoridad Reguladora del país de origen.

1.4 Listado de países donde ha sido previamente registrado el producto. Corresponde al listado de los países en que al momento de realizar la solicitud de registro, la vacuna ya está registrada o en su defecto, los países en los que se está tramitando. En el caso de poseer registro sanitario en otros países, anexar el resumen de las características o condiciones con que le otorgó el registro sanitario dicha Autoridad Regulatoria.

1.5 Información acerca de los expertos. Deberá enviarse declaración firmada de cada uno de los expertos encargados de la evaluación del producto desde el punto de vista de calidad, estudios no clínicos y estudios clínicos, anexar una síntesis de sus datos académicos y experiencia laboral y declarar la relación profesional existente entre los expertos y el solicitante del registro sanitario.

1.6 Evaluación del riesgo para el medio ambiente. Incluir una evaluación de los posibles riesgos que puede representar la utilización y/o eliminación de la vacuna para el medio ambiente y se formularan las propuestas respectivas así como las indicaciones o advertencias a incluir en el etiquetado del producto.

MÓDULO 2. RESÚMENES

El objetivo de este módulo es resumir los datos de calidad (químicos, farmacéuticos y biológicos) y los datos no clínicos y clínicos presentados en los módulos 3, 4 y 5 del expediente de solicitud del registro de la vacuna.

Los expertos que realicen estos resúmenes deberán abordar de forma objetiva los puntos decisivos de la calidad de la vacuna, los estudios no clínicos y clínicos realizados, notificar todos los datos pertinentes para la evaluación y hacer referencia a las tablas correspondientes incluidas en los módulos 3, 4 y 5. La información del módulo 2, deberá presentarse de acuerdo al siguiente orden:

2.1 Índice general. Deberá incluirse un índice general de la información científica contenida en los módulos 2 al 5.

2.2 Introducción. Corresponde al resumen del tipo de vacuna, composición, mecanismo de acción inmunológica e indicación propuesta para la vacuna.

2.3 Resumen global de la calidad. Deberá presentarse un resumen global de la calidad de la vacuna, relacionada con los aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos. Este resumen deberá referirse exclusivamente a la información, datos y justificaciones incluidas en el módulo 3 o en otros módulos del documento de registro. El formato a seguir es el siguiente:

Introducción

2.3.S Resumen del principio activo

2.3.P Resumen del producto terminado

2.4 Visión general de la parte no clínica. Deberá presentarse una valoración integral y crítica de los resultados de la evaluación realizada de la vacuna, en estudios en animales e “in Vitro” y definir las características de seguridad de la vacuna para su utilización en humanos. Los datos deberán presentarse como resumen escrito y tabulado, según el siguiente orden:

- Introducción
- Resumen escrito de farmacología
- Resumen tabulado de farmacología

- Resumen escrito de farmacocinética (cuando proceda)
- Resumen tabulado de farmacocinética (cuando proceda)
- Resumen escrito de toxicología
- Resumen tabulado de toxicología

2.5 Visión general de la parte clínica. Deberá presentarse un análisis crítico de los resultados clínicos incluidos en el resumen clínico y en el módulo 5. Debe incluir el resumen del desarrollo clínico de la vacuna, el diseño del estudio crítico y las decisiones relacionadas con los estudios clínicos y realización de los mismos. Deberá incluir una visión general de las conclusiones clínicas y evaluación de los riesgos/beneficios en relación con los resultados de los estudios clínicos y justificación de las dosis propuestas. Se expondrán todos los datos relativos a eficacia y seguridad, planteados en el desarrollo de la vacuna, así como los problemas pendientes de resolver. Los datos deberán presentarse como resumen escrito y tabulado, de acuerdo al siguiente orden:

Introducción

Índice

2.5.1 Discusión detallada del desarrollo del producto

2.5.2 Visión general de Inmunogenicidad

2.5.4 Visión general de Eficacia

2.5.5 Visión general de Seguridad

2.5.6 Conclusiones y balance riesgo beneficio

2.5.7 Referencias bibliográficas

2.6 Resumen no clínico. Corresponde al resumen de los resultados de los estudios de farmacología, farmacocinética y toxicología realizados en animales y/o “in Vitro”. Deberá presentarse como un resumen objetivo, escrito y tabulado, de acuerdo al siguiente orden:

2.6.1 Introducción

2.6.2 Resumen escrito de farmacología

2.6.3 Resumen tabulado de farmacología

2.6.4 Resumen escrito de farmacocinética (cuando proceda)

2.6.5 Resumen tabulado de farmacocinética (cuando proceda)

2.6.6 Resumen escrito de toxicología

2.6.7 Resumen tabulado de toxicología

2.7 Resumen Clínico. Corresponde al resumen crítico de los resultados remitidos en el módulo 5. Debe englobar el resumen de todos los estudios clínicos realizados. Además deberá presentarse una sinopsis de cada estudio. El resumen de la información clínica deberá seguir el siguiente orden:

Introducción

Índice

2.7.2 Resumen de los estudios clínicos de Inmunogenicidad

2.7.3 Resumen de los estudios clínicos de Eficacia

2.7.4 Resumen de los estudios clínicos de Seguridad

2.7.5 Referencias bibliográficas

MÓDULO 3. INFORMACIÓN DE CALIDAD (QUÍMICA, FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA)

3.1 Índice del módulo. De acuerdo al esquema general descrito en el documento de Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas.

3.2 Contenido. Corresponde a los principios básicos y requerimientos del o de los principios activos y del producto terminado. Incluye los datos químicos, farmacéuticos y biológicos del desarrollo, proceso de fabricación, certificados analíticos caracterización y propiedades, control de calidad, especificaciones y estabilidad de cada uno de los principios activos y producto terminado, como se indica a continuación:

3.2.S Principio(s) activo(s). La información solicitada en este punto, deberá ser suministrada de forma individual para cada antígeno que integre la vacuna.

3.2.S.1 Información general, materiales de partida y materias primas

3.2.S.1.1 Nombre o denominación genérica del principio activo. Conforme a la monografía OMS y/o Farmacopea, según corresponda.

3.2.S.1.2 Fórmula estructural, molecular y masa molecular relativa (según aplique). Por ejemplo en el caso de vacunas sintéticas, o conjugadas, incluir la secuencia esquemática de aminoácidos indicando sitios de glicosilación u otras modificaciones y masa molecular relativa.

3.2.S.1.3 Descripción y caracterización del principio activo. Incluyendo propiedades fisicoquímicas y actividad biológica.

3.2.S.1.4 Descripción general de las materias primas. Para cada material de partida de origen biológico, empleados en la obtención o extracción del principio activo, se deberá incluir un resumen sobre la seguridad viral del material.

- Cepa: Información sobre origen, número de pases, identificación, certificados analíticos, procesos de atenuación, obtención o construcción según el tipo de vacuna, estabilidad genética de la cepa.
- Sistemas de bancos semilla/maestro/trabajo: Origen, identificación, caracterización, método de elaboración, certificados analíticos, determinación de agentes extraños, estabilidad, controles y frecuencia de los ensayos, definición del número de pases. En el caso de bancos celulares, demostrar que las características de las células se mantienen inalteradas en los pases empleados en la producción y sucesivos.
- Huevos embrionados: Información sobre su origen, identificación, y certificados de calidad.

3.2.S.1.5 Descripción general de las materias primas. Considerando aquellas materias primas empleadas en el proceso de elaboración, de las cuales no deriva directamente el principio activo, tales como medios de cultivo, suero fetal bovino, etc. Deberá remitirse Información sobre fabricante(s), certificados de calidad, controles realizados. En el caso de materias primas de origen animal, describir origen, criterios de selección, transporte y conservación y remitir certificado de disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con Encefalopatía Espongiforme Animal.

3.2.S.1.6 Certificados analíticos avalados por el fabricante y el solicitante del registro.

3.2.S.2 Proceso de fabricación del principio activo.

3.2.S.2.1 Fabricante(s). Indicar nombre, dirección, y responsabilidad(es) del (los) fabricante(s).

3.2.S.2.2 Descripción del proceso de fabricación. Deberá remitirse una descripción del proceso de fabricación que incluya todas las etapas de fabricación. Un proceso típico de producción de una vacuna, se inicia a partir de un(os) vial(es) del banco semilla y/o celular respectivo, incluyendo cultivos celulares, cosecha(s), purificación, reacciones de modificación (cuando aplique), llenado, almacenamiento y condiciones de traslado. Para los procesos en los que aplique debe Incluirse la definición de número de pases.

- Diagrama de flujo del proceso de fabricación. Debe ilustrar todos los pasos de fabricación, incluyendo los procesos intermedios.
- Descripción del sistema de identificación de lotes. Definición de lote en cada etapa del proceso e incluso cuando se realicen mezclas. Además remitir la información correspondiente a la escala de fabricación y tamaño de los lotes.
- Descripción del proceso de inactivación o detoxificación. Señalar los métodos y agentes utilizados, parámetros controlados y etapa de producción en que se realizan dichos procesos para las vacunas que apliquen.
- Descripción del proceso de purificación. Señalar el método utilizado, reactivos y materiales empleados, parámetros operacionales controlados y las especificaciones establecidas. Condiciones de uso y re-uso de membranas y columnas cromatográficas, así como, los estudios de validación respectivos.
- Descripción del proceso de conjugación. Señalar cuando aplique y/o cuando se haya realizado alguna modificación del principio activo. Considerar además, que debe incluirse la información concerniente al origen y control de calidad del material de partida empleado para la obtención de la sustancia empleada como proteína transportadora.
- Estabilización del principio activo. Descripción de los pasos realizados para lograr la estabilización del principio activo, como por ejemplo, añadido de estabilizantes u otros procedimientos, cuando aplique.
- Reproceso. Descripción de los procedimientos establecidos para el reprocesamiento del principio activo o cualquier producto intermedio, criterios y justificación empleados.
- Procedimiento de llenado del principio activo, controles del proceso. Descripción del procedimiento para el envasado del principio activo, controles realizados al proceso, criterios de aceptación, tipo de sistema envase cierre empleado para el almacenamiento del principio activo, condiciones de almacenamiento y traslado, cuando proceda.

3.2.S.2.3 Control de los materiales.

3.2.S.2.4 Identificación de pasos críticos del proceso y controles realizados. Selección y justificación de las etapas críticas. Abarcando desde la inoculación original hasta la obtención del principio activo, definiendo los parámetros operacionales o aspectos a controlar durante las etapas críticas incluyendo las especificaciones de calidad.

3.2.S.2.5 Validación del proceso de fabricación. Descripción de cambios. Información sobre los procedimientos de validación y/o evaluación de los procedimientos de manufactura, incluyendo el reprocesamiento, establecimiento de pasos críticos y criterios para establecer los límites de control de los pasos críticos.

3.2.S.3 Caracterización del principio activo. Presentar datos que permitan determinar la estructura y características físico-químicas, inmunológicas y biológicas del principio activo.

3.2.S.4 Control de calidad realizado al principio activo

3.2.S.4.1 Especificaciones

3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos

3.2.S.4.3 Validación de procedimientos analíticos

3.2.S.4.4 Resultados de consistencia y análisis de lotes

3.2.S.4.5 Justificación de las especificaciones

3.2.S.5 Estándares o materiales de referencia. Descripción detallada de los estándares o materiales de referencia empleados y sus certificados analíticos.

3.2.S.6 Sistema envase cierre. Descripción completa del envase y sistema de cierre del contenedor en el que será envasado el principio activo hasta su utilización en la elaboración del producto terminado. Debe incluir la identificación de todos los materiales que constituyen el sistema envase-cierre, así como de sus especificaciones. Cuando proceda, incluir la discusión del tipo de materiales seleccionados con respecto a la protección del principio activo contra la humedad y la luz.

3.2.S.7 Estabilidad del principio activo

3.2.S.7.1 Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones. Debe incluir las condiciones del estudio, incluyendo todas las condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, luz), en que se evalúe la vacuna, metodología analítica, especificaciones, resumen de resultados y conclusiones.

3.2.S.7.2 Programa de estabilidad posterior a la aprobación. Se refiere a la continuación del estudio de estabilidad, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar.

3.2.S.7.3 Resultados de estudios de estabilidad. Debe incluir los resultados completos de cada lote evaluado durante los estudios de estabilidad.

3.2.S.7.4 Almacenamiento y condiciones de transporte del principio activo. Cuando aplique, describir el equipamiento utilizado, áreas y edificios (si corresponde) y las condiciones de envío y almacenamiento de principios activos.

3.2.S.8 Consistencia de producción del principio activo. Remitir protocolo resumido de producción y control de 3 lotes consecutivos de principio activo, y certificados analíticos (en el caso de que esta información no esté incluida en el protocolo resumido del producto final). Así mismo, incluir el análisis de los resultados de esos lotes en términos de consistencia de producción.

3.2.P Producto terminado

3.2.P.1 Descripción y composición del producto terminado. Deberá incluirse la descripción del producto terminado, su composición detallando cada uno de los componentes, principio(s) activo(s) adyuvantes, conservadores, estabilizadores y excipientes, declarando la función de cada uno de ellos. En caso de productos liofilizados, deberá incluirse además la descripción del diluente y del sistema envase cierre empleado para el diluente.

3.2.P.2 Desarrollo farmacéutico. Información sobre los estudios realizados para establecer la forma farmacéutica, formulación, proceso de fabricación y sistema envase cierre de la vacuna a comercializar. Los estudios descritos en este punto son distintos de las pruebas de control de calidad de rutina que se realizan según las especificaciones del producto. Deberá incluirse además los siguientes aspectos:

3.2.P.2.1 Principio activo. Compatibilidad con el resto de los componentes del producto terminado, entre ellos adyuvante, preservativo, y/o estabilizadores, según corresponda.

3.2.P.2.2 Producto terminado. Desarrollo de la formulación, considerando la ruta de administración propuesta. Propiedades físico-químicas y biológicas del producto, indicando los parámetros relevantes del desarrollo del producto terminado.

3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de manufactura. Descripción de la selección y optimización del proceso de manufactura, particularmente de los aspectos críticos.

3.2.P.2.4 Sistema envase cierre, compatibilidad. Información sobre la selección de los materiales, protección contra humedad y la luz, y compatibilidad de los materiales.

3.2.P.2.7 Justificación formula cuali-cuantitativa final.

3.2.P.3 Manufactura del producto terminado

3.2.P.3.1 Fabricante. Nombre dirección y responsabilidades de cada fabricante involucrado incluyendo laboratorios contratados, tanto para el proceso de fabricación como de control.

3.2.P.3 2 Fórmula del lote. Deberá suministrarse la fórmula del lote de producción industrial incluyendo un listado de todos los componentes.

3.2.P.3.3 Descripción del proceso de manufactura. Remitir un flujograma del proceso, que incluya todos los pasos del proceso e indique los puntos en los que ocurre el ingreso de material al proceso. Identificar los pasos críticos y los puntos de control del proceso, productos intermedios y producto final. Además deberá incluirse una narración del proceso de manufactura, los procesos de control y puntos críticos identificados.

3.2.P.3.4 Control de pasos críticos e intermedios. Pruebas y criterios de aceptación desarrollados para establecer la identificación de los pasos críticos del proceso de manufactura y como fueron controlados.

3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación de procesos. Remitir documentación y resultados de los estudios de validación y/o evaluación del proceso de manufactura incluyendo los pasos críticos o ensayos críticos empleados en el proceso de manufactura. Es necesario además proveer información concerniente a la seguridad viral del producto, cuando proceda.

3.2.P.3.6 Descripción del sistema de identificación de lotes. Definición de lote en las etapas de llenado, liofilización (si aplica) y empaque.

3.2.P.4 Control de adyuvante, preservativo, estabilizantes y excipientes

3.2.P.4.1 Especificaciones. Deberá suministrarse información de las especificaciones de todas las sustancias empleadas en la formulación del producto terminado diferentes al principio activo.

3.2.P.4.2 Procedimientos analíticos. Descripción o referencia bibliográfica de los métodos empleados para el control de estas sustancias.

3.2.P.4.3 Validación de los procedimientos analíticos. Incluir la información relacionada con los procedimientos analíticos empleados para el control de las sustancias empleadas en la formulación del producto final.

3.2.P.4.4 Justificación de especificaciones. Incluir la información de las sustancias empleadas en la formulación del producto final.

3.2.P.4.5 Sustancias de origen humano o animal. Deberá suministrarse información sobre la fuente, origen, descripción de las pruebas de calidad realizadas, especificaciones, determinación de agentes adventicios y seguridad viral.

3.2.P.4.6 Empleo de nuevos adyuvantes, preservativos, estabilizantes y/o excipientes. Cuando se emplee por primera vez en una vacuna de uso humano o para una nueva vía de administración, deberá suministrarse toda la información fabricación, caracterización y control y los datos que soporten la seguridad establecidos en estudios no clínicos y clínicos en relación al principio activo empleado.

3.2.P.5 Control del producto terminado

3.2.P.5.1 Especificaciones. Deberá declararse las especificaciones del producto terminado.

3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos. Información sobre los procedimientos analíticos empleados para el control de calidad del producto terminado. Para métodos no Farmacopeicos, un resumen o referencias no son aceptados. Información adicional puede ser requerida.

3.2.P.5.3 Validación de procedimientos analíticos. Información sobre la validación de los procedimientos analíticos del producto terminado, incluyendo datos experimentales.

3.2.P.5.4 Resultados de consistencia y análisis de lotes. Deberá remitirse los Protocolos de Producción y Control de al menos 3 lotes de producto terminado y un análisis de los resultados en términos de consistencia de producción.

3.2.P.5.5 Determinación y caracterización de impurezas. Según proceda de acuerdo al método de fabricación de la vacuna sometida a registro sanitario.

3.2.P.5.6 Justificación de especificaciones. Deberá suministrarse la justificación de las especificaciones propuestas para el producto terminado.

3.2.P.5.7 Certificados analíticos avalados por el fabricante y el solicitante del registro.

3.2.P.6 Estándares y materiales de referencia. Suministrar la información concerniente a los estándares y/o materiales de referencia empleados en las pruebas de control del producto terminado.

3.2.P.7 Sistema envase cierre. Describir de forma detallada el tipo y forma del envase y sistema de cierre en el cual se encuentra contenido el producto terminado, incluyendo los materiales, especificaciones, pruebas de evaluación del envase primario y secundario.

3.2.P.8 Estabilidad

3.2.P.8.1 Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones. Remitir estudio de estabilidad que cumpla con la legislación vigente en cada país, incluyendo protocolo del estudio, especificaciones, métodos analíticos, descripción detallada del envase y sistema de cierre del producto evaluado, condiciones de almacenamiento (temperatura y humedad relativa ambiente), resumen de resultados de al menos tres lotes del producto terminado elaborados a partir de lotes diferentes de principio activo, conclusiones y período de validez propuesto. Los Estudios de Estabilidad deben estar firmados por el profesional responsable del estudio.

Es importante contar con estudios adicionales que permitan conocer la estabilidad de la vacuna en etapas intermedias del método de manufactura que requieran temperaturas distintas a la temperatura de conservación, estudios a temperaturas de reto, fotosensibilidad u otras específicas, según el tipo de vacuna, en al menos tres lotes. Para vacunas liofilizadas demostrar la compatibilidad entre el liofilizado y el diluente, y deben ser remitidos los resultados de estabilidad del liofilizado, del diluente por separado.

3.2.P.8.2 Programa de estabilidad posterior a la aprobación. Incluir el programa correspondiente o compromiso de estudios de estabilidad a realizar en la etapa de comercialización del producto terminado, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar. Estos resultados serán enviados periódicamente para la actualización de la información de estabilidad de la vacuna evaluada.

3.2.P.8.3 Resultados de estudios de estabilidad. Debe incluir los resultados completos de cada lote evaluado durante los estudios de estabilidad.

3.2.P.8.4 Descripción de los procedimientos para garantizar la cadena de frío. Describir detalladamente las medidas tomadas para garantizar las condiciones adecuadas de temperatura y humedad para el traslado del producto terminado de su lugar de producción al lugar de venta final, incluyendo todas las etapas de almacenamiento y distribución e indicando los controles efectuados en cada una de las etapas, esta descripción debe estar firmada por el profesional responsable de la misma.

3.2.A Apéndices. Algunas Autoridades solicitan incluir en los apéndices del módulo 3, la siguiente información:

3.2.A.1 Equipos y facilidades. Diagrama que ilustre el flujo de producción, incluyendo: material, personal, desechos y productos intermedios en relación con las áreas de manufactura. Información sobre las áreas adyacentes en relación con la protección y mantenimiento de la integridad de la vacuna. Deberá remitirse además información sobre todos los productos elaborados y/o manipulados en las mismas áreas que el producto sometido a registro sanitario. Descripción de los procedimientos para evitar contaminación cruzada.

3.2.A.2 Evaluación de la seguridad a agentes adventicios. Información adicional y detallada de la evaluación de la seguridad del producto en relación a agentes adventicios tanto de origen viral como no viral.

3.3 Referencias bibliográficas

MÓDULO 4. INFORMES NO CLÍNICOS

Los estudios no clínicos realizados deberán cumplir con los lineamientos de la OMS. *Guidelines in non-clinical evaluation of vaccines*, WHO Technical Report Series 927, 2005,o vigente a la fecha.

4.1 Índice del módulo

4.2 Informes de estudios

4.2.1 Farmacología

4.2.1.1 Estudios farmacodinámicos (inmunogenicidad de la vacuna)

4.2.1.2 Estudios farmacodinámicos de adyuvantes (si aplica)

4.2.2 Farmacocinética

4.2.2.1 Estudios farmacocinéticos. Cuando aplique según el tipo de vacuna o cuando se empleen sustancias nuevas en la formulación del producto, nuevas vías de administración o formas farmacéuticas que requieran de la evaluación farmacocinética respectiva.

4.2.3 Toxicología

4.2.3.1 Toxicología general. Se requiere presentar información sobre:

- Diseño del estudio y justificación del modelo animal
- Especies animales utilizadas, edad y tamaño de los grupos
- Dosis, ruta de administración y grupos de control
- Parámetros monitoreados
- Tolerancia local

4.2.3.2 Toxicología especial (para las vacunas que procedan). Se requiere presentar información sobre:

- Investigaciones inmunológicas especiales
- Estudios de toxicidad en poblaciones especiales
- Estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad: cuando aplique
- Estudios de toxicidad reproductiva. Cuando se trate de vacunas a ser administradas en mujeres embarazadas o en edad fértil

4.2.3.3 Toxicidad de nuevas sustancias incorporadas a la formulación (nuevos adyuvantes, estabilizadores, aditivos). Deberán remitirse los estudios toxicológicos correspondientes cuando se hayan incorporado nuevas sustancias a la formulación (nuevos adyuvantes, estabilizadores, aditivos), cuando se trate de otras vías de administración de la vacuna, o cuando se trate de nuevas combinaciones.

4.2.4 Consideraciones especiales

4.2.4.1 Evaluación del posible “sheding” (excreción) del microorganismo (para las vacunas atenuadas).

4.3 Referencias bibliográficas

MÓDULO 5. INFORMES DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Los Estudios clínicos deberán seguir los lineamientos de la de la OMS. *Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations*, WHO Technical Report Series 924, 2005, o vigente a la fecha, y los lineamientos regulatorios establecidos en cada país.

Generalidades

Antes de iniciar los estudios clínicos es preciso tener un conocimiento profundo de la epidemiología de los patógenos o enfermedad de interés en la población de estudio. Este conocimiento permite definir estadísticamente la magnitud de la muestra requerida para realizar los estudios y ponderar la magnitud de los resultados de eficacia y seguridad.

Todos los estudios clínicos deben cumplir con los estándares internacionales de Buenas Prácticas Clínicas. Los estudios clínicos necesarios para evaluar la eficacia clínica de una vacuna que contiene uno o más antígenos nuevos puede implicar exigencias sustanciales en cuanto al tamaño de la población requerida respecto de antígenos ya conocidos y previamente evaluados. Es razonable requerir solo estudios de inmunogenicidad y seguridad para aquellas vacunas que contienen antígenos ya conocidos y usados extensamente y por los cuales las correlaciones con protección han sido bien establecidas.

5.1 Índice del Módulo

5.2 Contenido: Informes de los estudios clínicos

- **Estudios Fase I.** Están orientados a definir la seguridad y reactogenicidad de la vacuna, así como también a buscar información preliminar de inmunogenicidad. Dosis y vía de administración deben ser evaluadas con respecto a estos parámetros. Generalmente estos estudios son conducidos en pequeños grupos de adultos sanos (50- 200), inmunocompetentes que presentan bajo riesgo de ser infectados por la vacuna o complicaciones relacionadas.

- **Estudios Fase II.** Una vez que los estudios Fase I han sido completados o se tiene suficiente información que demuestre resultados satisfactorios se pueden iniciar los estudios Fase II. La principal distinción entre la fase I y II es que los estudios Fase II involucran a un número importante (200-600), de sujetos y usualmente son controlados y aleatorizados. Los objetivos principales de estos estudios son demostrar inmunogenicidad del componente (s) activo y seguridad en la población blanco (principalmente niños sanos).

  Los estudios Fase II deberían definir la dosis óptima, esquema de vacunación y de manera muy importante la seguridad antes de iniciar la Fase III.

- **Estudios Fase III.** Los Fase III son estudios a gran escala diseñados para entregar datos sobre la eficacia y seguridad de la vacuna. Estos estudios usualmente son desarrollados en grandes poblaciones para evaluar la eficacia y seguridad de la formulación(es) del (los) componente(s) inmunológicamente activo(s). En estos estudios se pueden enrolar varios miles de sujetos (esto estará definido por el end point del estudio); datos serológicos son colectados a lo menos de un subgrupo de la población inmunizada con la idea de establecer un correlato entre la eficacia clínica y la inmunogenicidad, esto no siempre es posible de establecer.

  El tipo de vacuna y otros factores relevantes (incidencia de la enfermedad, marcadores inmunológicos y seguridad), determinaran la duración de seguimiento de estos estudios y el número de sujetos participantes.

  Los estudios clínicos fase III, deberán ser realizados empleando al menos tres (3) lotes a escala industrial o escala de producción que se usará rutinariamente en la mayoría de los países.

- **Consideraciones especiales.** Dependiendo del tipo de vacuna, podrán requerirse además de los estudios clínicos de inmunogenicidad, eficacia y reactogenicidad, la evaluación de la eliminación del microorganismo (shedding) en el caso de vacunas vivas, la interacción con otras vacunas y la interferencia con anticuerpos maternos.

- **Adyuvantes.** Evidencia y soporte científico que justifique el uso del adyuvante, cuando aplique.

- **En el caso de vacunas elaboradas por nuevos productores y vacunas combinadas.** Deberán remitir la información correspondiente a estudio puente realizado para asegurar la no-inferioridad de la

vacuna en evaluación con respecto a la vacuna de referencia, avalando la inmunogenicidad, reactogenicidad, seguridad y eficacia cuando aplique.

- **Interferencias con otras vacunas**

5.3 Reportes de Estudios Clínicos

5.3.6 Estudios Fase IV – Plan de Farmacovigilancia (si aplica). De acuerdo al tipo de solicitud de registro sanitario, aprobación en otros países o según el tipo de vacuna, se solicitará el protocolo de estudios Fase IV o los resultados de estudios ya realizados. Para vacunas nuevas deberá presentarse el Plan de Farmacovigilancia.

5.4 Referencias bibliográficas

GLOSARIO

Las definiciones descritas en este documento son aplicables al documento de *Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas y la Guía para la preparación de una solicitud de registro sanitario*. Las mismas fueron incluidas en este glosario en orden alfabético.

Banco de Células de Trabajo: cultivo de células derivado de un banco de células maestro que son destinados a la preparación de los cultivos de producción. El Banco de células de trabajo es usualmente almacenado a –70 °C o temperaturas inferiores. Algunos países lo conocen como Banco Secundario.

Bancos de Células Maestro: cultivo de células caracterizadas, de origen conocido, que son distribuidos en contenedor o envases, en una misma operación, de tal manera que se asegura su uniformidad y estabilidad durante el almacenamiento. El Banco maestro es usualmente almacenado a – 70°C o temperaturas inferiores. Algunos países lo conocen como Banco Primario.

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM): conjunto de procedimientos y prácticas destinadas a garantizar la producción uniforme y controlada de lotes de productos farmacéuticos, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a las mismas y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. También conocida como Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF) o Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

Desarrollo del Producto: se corresponde con todos los estudios realizados para demostrar que la dosis, la formulación, el proceso de fabricación y el sistema de cierre, así como los atributos microbiológicos son apropiados para el objetivo propuesto.

Forma Farmacéutica: forma o estado físico en la cual se prepara un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo.

Liberación de Lote: es el proceso de evaluación de cada lote individual de vacuna requerido para aprobar su uso en el mercado; es decir, el control independiente de cada lote para asegurar que todos los lotes producidos y usados en un país cumplen con las especificaciones de calidad establecidas. Este proceso se puede llevar a cabo revisando detalladamente el Protocolo Resumido de Producción y Control de Calidad del Lote y complementarse con ensayos de laboratorio cuando se considere necesario.

Lote: conjunto de envases definitivos de vacuna acabada, cerrados herméticamente, que son homogéneos con respecto al riesgo de contaminación cruzada durante los procesos de llenado y liofilización. Por consiguiente todos los envases definitivos deben haber sido llenados de un solo granel final en una sola sesión de trabajo y, cuando aplique, liofilizados en condiciones normalizadas de cámara común.

Materiales de Partida: toda sustancia de origen biológico, tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos de origen humano o animal y los sustratos celulares recombinantes o no.

Materias Primas: cualquier sustancia utilizada en la fabricación o extracción del principio activo, pero de la cual no deriva directamente el principio activo. Ejemplo, medios de cultivo, suero fetal bovino, etc.

País de Origen: corresponde al país donde se emiten las certificaciones legales del producto, donde se encuentra el representante legal o titular y puede o no coincidir con el país donde se fabrica la vacuna.

Período de Validez: período de tiempo dentro del cual se espera que la vacuna mantenga sus especificaciones de calidad establecidas en el registro sanitario, si es almacenada correctamente según las recomendaciones del fabricante, de acuerdo a lo demostrado por los estudios de estabilidad efectuados en la vacuna. También se conoce como período de vigencia o fecha de caducidad.

Principio Activo de Vacuna: son las sustancias antigénicas (o sus compuestos), capaces de inducir en el hombre una respuesta inmunitaria activa y específica contra un agente infeccioso, sus antígenos o toxinas.

Producto a Registrar: el documento de *Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas y la Guía para la preparación de una solicitud de registro sanitario*, contempla los requisitos para el registro de vacunas, pudiendo referirlo como vacuna o producto.

Producto Final a Granel (Final Bulk): todo producto que ha completado todas las etapas del procesamiento; sin incluir el envasado final. Cualquier producto que haya terminado todas las etapas del proceso, incluyendo formulación, con excepción del envasado final.

Producto Terminado: forma farmacéutica final que pasó por todas las etapas de fabricación incluyendo el acondicionamiento en el envase final.

Proteína Transportadora o Acarreadora (Carrier): es una proteína, usada principalmente en las vacunas conjugadas, a la cual se une el antígeno de polisacárido con el fin de mejorar la magnitud y modificar el tipo de la respuesta inmunitaria.

Registro Sanitario: llamado en algunos países Licencia. Procedimiento sanitario mediante el cual la Autoridad Nacional Regulatoria otorga el permiso correspondiente al producto en cuestión, para su comercialización y distribución en el país.

Validación: serie de procedimientos o acciones documentadas, en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación, que demuestra que los procesos, equipos, materiales, actividades o sistemas cumple con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad.

ABREVIATURAS

ANR:	Autoridad Nacional de Regulación
BPM / BPF:	Buenas Prácticas de Manufactura / Buenas Prácticas de Fabricación
CTD:	Documento Técnico Común de la ICH
CPF:	Certificado de Producto Farmacéutico
CLV:	Certificado de libre venta
DCI:	Denominación Común Internacional
GT Vacunas:	Grupo de Trabajo de Vacunas
ICH:	Conferencia Internacional de Armonización
OMS:	Organización Mundial de a Salud
OPS:	Organización Panamericana de la Salud
RPARF:	Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

BIBLIOGRAFÍA

- Guidance for Industry. ICH M4: Organization of CTD. August, 2001. Center of Biological Evaluation and Research (FDA)
- Guidance for Industry. ICH M4Q: The CTD -Quality. August 2001. Center of Drugs Evaluation and Research (FDA)
- Guidance for Industry. ICH M4S: The CTD- Safety. August, 2001. Center of Biological Evaluation and Research, Center of Drugs Evaluation and Research (FDA)
- Guidance for Industry. ICH M4E: The CTD- Efficacy. August, 2001. Center of Biological Evaluation and Research, Center of Drugs Evaluation and Research (FDA)
- Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. In WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second Report. Geneva. WHO, 1992. TRS No. 822: 31-46.
- Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO Technical Report Series 924, 2005.
- Guidelines on non-clinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series 927, 2005.
- Guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products. Geneva. WHO, 2003 (WHO/BCT/QSD/03.01)
- Griffiths E, Knezevic I. Assuring the quality and safety of vaccines: regulatory expectations for licensing and batch release. In: Robinson A, Cranage M, Hudson M, eds. Methods in molecular medicine: vaccine protocols. Totowa New Jersey. Humana Press, 2003, 353-376.
- Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials, Volume 2 Updated edition: Good manufacturing practices and inspection. World Health Organization. Geneva, 2004.
- Requirements harmonized for the Sanitary Registration of Vaccines in the.PAHO Region, 1999 (unpublished document)
- Tabulation of the survey: Requirements for the sanitary registration of vaccines, Vaccines Working Group of the PANDRH Network. Prepared in September, 2005. (unpublished document)
- Guideline on stability evaluation of vaccines. Adopted by the 57th meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization. World Health Organization. Geneva, 2006. Available at WHO Home page http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/stability/en/index.html.

AGRADECIMIENTOS

COORDINACIÓN

Olga Lidia Jacobo, Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba

GRUPO DE TRABAJO DE VACUNAS

Argentina:

Instituto Nacional de Medicamentos, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT): Marina A. Rossi y Marcela Paradelo

Brasil:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): Sergio Nishioka, y Flavia Cardoso de Melo

Canadá:

Health Canadá: Elwyn Griffiths, Maria Baca-Estrada, Aline Rinfret, y Ariel Arias

Chile:

Instituto de Salud Pública (ISP): Eduardo Johnson

Cuba:

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamento (CECMED): Olga Lidia Jacobo

México:

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS): America Orellana Sotelo

Venezuela:

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (INHRR): María T. Ibarz, y María G. González

Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA):

GlaxoSmithKline: Marisela Poot

PARTICIPACIÓN DE LA OPINIÓN PÚBLICA

Analía Pérez, ANMAT; Marina Rossi, ANMAT; María da Luz F. Leal, Bio-Manguinhos, Fiocruz; Olga Lidia Jacobo, CECMED; Elwyn Griffiths, Health Canada; Jeffrey Barahona, Departamento de Regulación y Programa Ampliado de Inmunizaciones, Honduras; María T. Ibarz, INHRR; M. T. Lee, Green Cross; Bertrand Borie, Sanofi Pasteur; Andrea Arancibia, Sanofi Pasteur; Ryoko Krause, Federación Internacional de la Industria del Medicamento, IFPMA; Elaine C. Esber, Merck, IFPMA; Maricela Poot, GlaxoSmithKline, FIFARMA.

SECRETARIADO

Organización Panamericana de la Salud: María de los Angeles Cortés, y José Peña Ruz

COLABORADORES EN TRADUCCIÓN AL INGLÉS Y FRANCÉS

Health Canada

Organización Panamericana de la Salud

REVISIÓN

Health Canada: Aline Rinfret

Organización Panamericana de la Salud: María L. Pombo, Debora Weiss, María de los Angeles Cortés, James Fitzgerald, José L. Di Fabio

EDICIÓN

Organización Panamericana de la Salud

ISBN 978-92-75-33083-8