



**Organización
Panamericana
de la Salud**

Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

PANDRH Propuesta versión 11.04.2008

**Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RPARF)
Grupo de Trabajo de Vacunas
(GTVacunas)**

**PROPUESTA DE REQUISITOS ARMONIZADOS PARA EL REGISTRO DE
VACUNAS EN LA REGION DE LAS AMERICAS**

INTRODUCCION

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 que son 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 o 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). 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 (GTVacunas), 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 su 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 PANDRH, 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), en la reunión de junio del 2005.

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 Grupo de Trabajo de Vacunas realizada en Diciembre de 2005, en Caracas, Venezuela, se revisó toda la información enviada por 16 países de la Región: 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 la Serie de Informes Técnicos de la Organización Mundial de la Salud, 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 GTVacunas, 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 recaudos solicitados.

Este documento consta de cinco (5) módulos, siguiendo las pautas establecidas por el Documento Técnico Común (CTD) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), habiendo sido adaptados al registro sanitario de vacunas.

- MODULO I:** INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA- LEGAL
- MODULO II:** RESUMENES
- MODULO III:** INFORMACIÓN DE CALIDAD
(QUÍMICA, FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA)
- MODULO IV:** INFORMACIÓN PRECLÍNICA
- MODULO V:** INFORMACIÓN CLÍNICA

Durante el proceso de evaluación, debe tenerse en cuenta las Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la producción y control de la vacuna en cuestión así como también las Buenas Prácticas de Manufactura, guías de evaluación clínica y preclínica publicadas a través de la Serie de Informes Técnicos de la OMS.

Con el objetivo de brindar información complementaria sobre los Requisitos Armonizados para el Registro Sanitario 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 la información armonizada necesaria que debe ser presentada 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 la disponibilidad de 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 y considerando la legislación vigente en el país donde se solicitara el registro.

GLOSARIO

Las definiciones descritas en este documento son aplicables al documento de Requisitos Armonizados para el Registro Sanitario de las Vacunas en la Región de las Américas y su Guía de Aplicación y 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 Practicas Adecuadas de fabricación (PAF) o Buenas Practicas 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.

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.

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.

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.

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 Sanitario de las Vacunas en la Región de las Américas y su Guía de Aplicación, 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 paso por todos los estadios 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.

MODULO I: INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA

La información de este modulo 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: Nombre, Dirección, Teléfono, Fax, E-mail.

1.2.6 Representante Legal en el país: Nombre, Dirección, Teléfono, Fax, E-mail.

1.2.7 **Propietario de la vacuna a nivel internacional: Nombre,** Datos de la Institución (Dirección, Teléfono, Fax, E-mail).

1.2.8 Fabricante del (os) principio (s) activo (s): Nombre, Datos de la Institución (Dirección, Teléfono, Fax, E-mail).

1.2.9 Fabricante del producto terminado: Nombre, Datos de la Institución (Dirección, Teléfono, Fax, E-mail).

1.2.10 Otros Laboratorios que participan en el proceso de fabricación: Nombre, Datos de la Institución (Dirección, Teléfono, fax, e mail).

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: La información legal debe estar debidamente certificada por los procedimientos legales existentes del país de origen y/o la entidad correspondiente. La certificación de documentos originales puede ser presentada durante el proceso de evaluación.

- Documento que avale al director técnico / profesional técnico responsable del producto.
- Autorización del Representante
- Certificado de Producto Farmacéutico (CPF)

- Información que avale el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura de todos los Laboratorios que participen en el proceso de producción de la vacuna.
- 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 de 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 II: RESÚMENES

2.1 Índice general

2.2 Introducción

2.3 Resumen global de la calidad

- Introducción
- Resumen principio activo
- Resumen producto final

2.4 Visión general de la parte no clínica

2.5 Resumen no clínico

- 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

2.6 Visión general de la parte clínica

- Introducción
- Índice
- Discusión detallada del desarrollo del producto
- Visión general de Inmunogenicidad
- Visión general de Eficacia
- Visión general de Seguridad
- Conclusiones balance riesgo beneficio
- Referencias bibliográficas

2.7 Resumen clínico

- Introducción
- Índice
- Resumen de los estudios clínicos de inmunogenicidad
- Resumen de los estudios clínicos de Eficacia
- Resumen de los estudios clínicos de Seguridad
- Referencias bibliográficas

MÓDULO III: INFORMACIÓN DE CALIDAD (QUÍMICA, FARMACEÚTICA Y BIOLÓGICA)

3.1 Índice del módulo

3.2 Contenido

3.2.1 Principio(s) activo(s): La información contenida en este punto deberá ser remitida para cada principio activo que contenga la vacuna

3.2.1.1 Información general, materiales de partida y materias primas

- Nombre o denominación genérica del principio activo
- Fórmula estructural, molecular y masa molecular relativa (según aplique)
- Descripción y caracterización del principio activo
- Certificados analíticos avalados por el fabricante y el solicitante del registro
- Descripción general de los materiales de partida
- Cepa
- Sistema de bancos semilla/maestro/ trabajo
- Huevos embrionados
- Descripción general de las materias primas

3.2.1.2 Proceso de fabricación del principio activo

- Fabricante(s)
- Descripción del proceso de fabricación
- Diagrama de flujo del proceso de fabricación
- Descripción del sistema de identificación de lotes
- Identificación de pasos críticos del proceso y controles realizados
- Descripción del proceso de inactivación o detoxificación
- Descripción del proceso de purificación
- Descripción de proceso de conjugación
- Estabilización del principio activo
- Reproceso
- Procedimiento de llenado del principio activo, controles del proceso
- Selección y justificación de las etapas críticas
- Validación del proceso de fabricación
- Descripción de cambios

3.2.1.3 Caracterización del principio

3.2.1.4 Control de calidad realizado al principio activo

- Descripción de procedimientos analíticos, validación y Justificación de especificaciones

3.2.1.5 Estándares o materiales de referencia

3.2.1.6 Sistema envase cierre

3.2.1.7 Estabilidad del principio activo

- Protocolo del estudio de estabilidad, resultados y conclusiones (WHO, TRS 2007)
- Programa de Estabilidad posterior a la aprobación
- Almacenamiento y Condiciones de Transporte del Principio Activo

3.2.1.8 Consistencia de producción del principio activo

3.2.2 Producto terminado

3.2.2.1 Descripción y composición del producto terminado

3.2.2.2 Desarrollo farmacéutico

- Principio activo
- Producto terminado
- Desarrollo del proceso de manufactura
- Sistema envase cierre, compatibilidad
- Justificación fórmula cuali-cuantitativa final

3.2.2.3 Manufactura del producto terminado

3.2.3.1 Fabricante

3.2.3.2 Fórmula del lote

3.2.3.3 Descripción del proceso de manufactura

3.2.3.4 Control de pasos críticos e intermedios

3.2.3.5 Proceso de validación y/o evaluación de procesos

3.2.3.6 Descripción del sistema de identificación de lotes

3.2.2.4 Control de adyuvante, preservativo, estabilizantes y excipientes

3.2.4.1 Especificaciones

3.2.4.2 Procedimientos analíticos

3.2.4.3 Validación de los procedimientos analíticos

3.2.4.4 Justificación de especificaciones

3.2.4.5 Sustancias de origen humano o animal

3.2.4.6 Empleo de nuevos adyuvante, preservativo, estabilizante y excipientes

3.2.2.5 Control del producto terminado

3.2.5.1 Especificaciones

3.2.5.2 Procedimientos analíticos

3.2.5.3 Certificados analíticos avalados por el fabricante y el solicitante del registro

3.2.5.4 Validación de procedimientos analíticos

3.2.5.5 Consistencia y análisis de lotes

3.2.5.6 Determinación y caracterización de impurezas

3.2.5.7 Justificación de especificaciones

3.2.2.6 Estándares y materiales de referencia

3.2.2.7 Sistema envase cierre

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

3.2.2.8 Estabilidad

3.2.2.8.1 Protocolo del estudio de estabilidad, resultados y conclusiones

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

3.2.2.8.2 Programa de Estabilidad posterior a la aprobación

3.2.2.8.3 Descripción de los procedimientos para garantizar la cadena de frío

3.2.A APENDICES: Algunas Autoridades solicitan incluir en los apéndices del Modulo III, 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 IV: INFORMES NO CLÍNICOS

Los estudios no clínicos realizados deberán seguir los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Guía sobre evaluación no clínica de vacunas, Serie de Informes Técnicos N° 927, WHO, 2005 o vigente a la fecha.

4.1 Índice del modulo

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)

- Investigaciones inmunológicas especiales.
- Estudios de toxicidad en poblaciones especiales.
- Estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad
-

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 En el caso de vacunas atenuadas evaluación del posible “shedding” (excreción), del microorganismo.

4.2.4.2 Toxicidad de nuevas sustancias incorporadas a la formulación (nuevos adyuvantes, estabilizadores, aditivos), otras vías de administración o nuevas vacunas combinadas, deberán suministrar los estudios toxicológicos que correspondan.

4.3 Referencias bibliográficas

MODULO V: INFORMES DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Se debe considerar la información conforme a los lineamientos de la OMS. Guías de la OMS sobre la evaluación clínica de vacunas: expectativa regulatoria. (SIT OMS 924, 2005 o la vigente), y lineamientos regulatorios de cada país.

5.1 Índice del modulo

5.2 Contenido: Informes de los estudios clínicos.

5.2.1 Estudios Fase I

5.2.2 Estudios Fase II

5.2.3 Estudios Fase III

5.2.4 Consideraciones Especiales

5.2.5 Adyuvantes

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

5.2.7 En caso de vacunas elaboradas por nuevos productores y vacunas combinadas: Estudios que demuestren la no inferioridad de la vacuna.

5.2.8 Interferencias con otras vacunas.

5.3 Referencias Bibliográficas

Abreviaturas :

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

CTD: Documento Técnico Común de la ICH

CPF: Certificado de Producto Farmacéutico
CLV: Certificado de libre venta
DCI: Denominación Común Internacional
GTVacunas: Grupo de Trabajo de Vacunas
ICH: Conferencia Internacional de Armonización
OMS: Organización Mundial de la Salud
OPS: Organización Panamericana de la Salud
RPARF: Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica•

BIBLIOGRAFIA:

- 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 Region. PAHO, 1999 (unpublished document)
 - Tabulation of the survey: Requirements for the Sanitary Registration of vaccines. Working group of Vaccines of the Network PANDRH. Prepared in September, 2005. (unpublished document)

Nota: El presente documento no sigue la secuencia de numeración del CTD (ICH), sin embargo, respondiendo a las solicitudes de varias instituciones durante la consulta pública, el documento se cambiará para que siga la misma secuencia de numeración del CTD.