

**PANDRH Guía versión 01/21/03/2008**

**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**

## **GUIA PARA LA PREPARACION 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 Sanitario de Vacunas en la Región de las Américas, y brinda información y complementaria.

La información requerida para solicitar el Registro Sanitario de una vacuna se estructuró usando las pautas del Documento Técnico Común (CTD) para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y las Normas para Vacunas, publicadas en la Serie de Informes Técnicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Para efectuar la solicitud del registro sanitario, cada país tiene su propio formulario, de acuerdo con su 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 las 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 Autoridad Nacional Regulatoria.

## MODULO 1: INFORMACION ADMINISTRATIVA

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

**1.1 Índice:** La solicitud de registro para vacunas deberá presentar un índice de la información contenida en cada Módulo.

**1.2 Formulario de solicitud del registro sanitario:** 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, 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. En algunos países es llamado Patrocinante. Hay casos en que este profesional es responsable también de la producción y Control de Calidad en la Planta de Fabricación y algunos países le asignan además el nombre de Regente para diferenciarlo del profesional que sólo es responsable del producto ante la Autoridad Regulatoria. 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, dirección, teléfono, fax y el 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), 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 diluyente.
- 1.2.11 **Responsable de la Liberación de lotes del 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:** 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 **Condición de dispensación:** Según la legislación del país deberá Indicarse si la dispensación de la vacuna será en establecimientos asistenciales autorizados o farmacias o si es de venta con prescripción facultativa.
- 1.2.16 **Formula cuali-cuantitativa por unidad de dosis:**
- 1.2.17 **Documentos Legales del Producto:** La información legal debe estar debidamente certificada, autenticado por el procedimiento existente del país de origen y emitido por la entidad correspondiente.
- **Documento que avale al director técnico / profesional técnico responsable del producto** (conforme a 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 Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del laboratorio fabricante. Algunos países aún emiten el Certificado de Libre Venta (CLV) en cuyo caso deberá enviar además el Certificado de BMP.
- **Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de otros Laboratorios participantes en el proceso de producción de la vacuna,** como por ejemplo fabricantes del principio(s) activo(s), fabricante del diluyente, laboratorio acondicionador del producto terminado, encargado del etiquetado y estuchado o que participe en cualquier otra etapa del proceso. Es importante que el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) 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:** Corresponde al Certificado de Liberación de lote emitido por la Autoridad Regulatoria del país de origen del producto o 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 para la evaluación de la vacuna tanto como si resulta favorable como desfavorable al 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 y Prospecto:** 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
- Numero 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
- Numero 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
- Numero de dosis por vial (para presentación multidosis)
- Composición
- Declaración de excipientes
- Conservación del producto
- vía de administración
- Instrucciones de preparación
- Modo de empleo
- Advertencias
- Nivel de distribución
- 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
- Numero de registro

**1.3.2.3 Prospecto** Incluir el texto propuesto para el prospecto o 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

- Numero 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:** Deberá 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 Monografía para los profesionales de la salud:** Remitir la monografía propuesta de la vacuna, a ser distribuida a los profesionales de la salud.

### **1.3.3 Muestras**

**1.3.3.1 Muestras del producto terminado:** Conforme a la legislación del país, se requerirá el envío de muestras para la correspondiente evaluación analítica.

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

**1.4 Listado de países donde ha sido previamente registrado el producto y resumen de las características de aprobación:** 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 esa 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.

## **MODULO II: RESÚMENES**

El objetivo de este modulo es resumir los datos de calidad (químicos, farmacéuticos y biológicos) y los datos no clínicos y clínicos presentados en los módulos III, IV y V del expediente de solicitud del registro sanitario 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 III, IV y V. La información del modulo II, deberá presentarse de acuerdo al siguiente orden:

**2.1 Índice general:** Deberá incluirse un índice general de la información científica contenida en los Módulo II al V.

**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 III o en otros módulos del documento de registro. El formato a seguir es el siguiente:

- Introducción
- Resumen del principio activo
- 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 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, siguiendo 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

**2.6 Visión general de la parte clínica:** Deberá presentarse un análisis crítico de los resultados clínicos incluidos en el resumen clínico y en el modulo V. 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, según el siguiente orden:

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

**2.7 Resumen Clínico:** Corresponde al resumen crítico de los resultados remitidos en el módulo V. 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
- Resumen de los estudios clínicos de inmunogenicidad
- Resumen de los estudios clínicos de Eficacia
- Resumen de los estudios clínicos de Seguridad
- Referencias Bibliográficas

## MODULO III: 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 los principios activos y 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:

**3.2.1 Principio(s) Activo (s):** La información solicitada en este punto, **deberá ser suministrada de forma individual para cada antígeno** que integre la vacuna.

### **3.2.1.1 Información general, materiales de partida y materias primas:**

- **Nombre del principio activo**, conforme a monografía OMS y Farmacopea, según corresponda.
- **Fórmula estructural, molecular y masa molecular relativa**, cuando aplique, como por ejemplo vacunas sintéticas, de polisacáridos o proteínas. En este caso, incluir la secuencia esquemática de aminoácidos indicando sitios de glicosilación u otras modificaciones y masa molecular relativa.
- **Descripción y caracterización del principio activo**, incluyendo propiedades fisicoquímicas y actividad biológica.
- **Descripción general de los materiales de partida** de origen biológico empleados en la obtención o extracción del principio activo. Para cada material de partida de origen biológico 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.
  - **Uso de huevos fertilizados:** Información sobre su origen, identificación, certificados de calidad.

- **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.

### 3.2.1.2 Proceso de fabricación del principio activo:

- **Fabricante(s):** Indicarse nombre, dirección, y responsabilidad(es) de (los) fabricante(s).
- **Descripción del proceso de fabricación del principio activo.** 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 del número de pases.
- **Diagrama de flujo del proceso de producción,** que ilustre 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.
- **Identificación de pasos críticos del proceso y controles realizados,** 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.
- **Descripción del proceso de inactivación o detoxificación** para las vacunas que aplique. Métodos y agentes utilizados, parámetros controlados y etapa de producción en que se realiza.
- **Descripción del proceso de purificación:** método utilizado, reactivos y materiales empleados, parámetros operacionales controlados y especificaciones establecidas. Condiciones de

uso y re-uso de membranas y columnas cromatográficas, así como los estudios de validación respectivo.

- **Descripción del proceso de conjugación y/o modificación** del principio activo cuando aplique. 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.
- **Procedimiento de llenado del principio activo, controles del proceso, almacenamiento y transporte:** 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.
- **Selección y justificación de las etapas críticas** del proceso de fabricación, controles del proceso y criterios de aceptación.
- **Validación del proceso de fabricación.** 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.
- **Descripción de cambios:** Detallar y justificar los cambios significativos efectuados en el proceso de producción del principio activo durante su desarrollo. Detallar el número de lotes elaborados durante el desarrollo, escala de producción, uso de cada lote, por ejemplo estudio de estabilidad, estudio no clínico o clínico.

**3.2.1.3 Caracterización del principio activo:** Presentar datos que permitan determinar la estructura y características físico-químicas, inmunológicas y biológicas del principio activo.

**3.2.1.4 Controles de calidad realizados al principio activo:**

- **Descripción de los procedimientos analíticos, validación y justificación** de las especificaciones de calidad.

- **Consistencia de Producción:** Protocolo resumido de producción y control de 3 lotes consecutivos de principio activo, certificados analíticos, en el caso de que esta información no esté incluida en el protocolo resumido del producto final. un análisis de los resultados de esos lotes en términos de consistencia de producción.

**3.2.1.5 Estándares o materiales de referencia:** Descripción detallada de los estándares o materiales de referencia empleados y Certificados analíticos.

**3.2.1.6 Sistema Envase –Cierre del principio activo:** 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, discusión del tipo de materiales seleccionados con respecto a la protección del principio activo contra la humedad y luz.

**3.2.1.7 Estabilidad del principio activo:**

- **Protocolo del Estudio de Estabilidad, Resultados 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, resultados y conclusiones.
- **Programa de Estabilidad** o Compromiso de Estabilidad: Se refiere a la continuación del Estudio de Estabilidad, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar.
- **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.

**3.2.2 Producto Terminado:**

**3.2.2.1 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 diluyente y del sistema envase-cierre empleado para el diluyente.

**3.2.2.2 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 incluir los siguientes aspectos:

- **Principio activo, compatibilidad con el resto de los componentes del producto terminado,** entre ellos adyuvante, preservativo, estabilizadores, según corresponda.
- **Producto terminado, desarrollo de la formulación** considerando la vía de administración propuesta. Propiedades fisicoquímicas y biológicas del producto, indicando los parámetros relevantes del desarrollo del producto terminado.
- **Desarrollo del proceso de manufactura,** descripción de la selección y optimización del proceso de manufactura, particularmente de los aspectos críticos.
- **Sistema envase-cierre seleccionado,** información sobre la escogencia de los materiales, protección contra humedad y luz, compatibilidad de los materiales.

**3.2.2.3 Manufactura del producto terminado:**

- **Fabricante:** Nombre dirección y responsabilidades de cada fabricante involucrado incluyendo laboratorios contratados, tanto para el proceso de fabricación como de control.
- **Fórmula del lote:** Deberá suministrarse la fórmula del lote de producción incluyendo un listado de todos los componentes.
- **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.
- **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.
- **Validación y/o evaluación de los procesos:** Descripción, 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.

#### **3.2.2.4 Control de adyuvante, preservativo, estabilizantes y excipientes:**

- **Especificaciones:** Deberá suministrarse información de las especificaciones de todas las sustancias empleadas en la formulación del producto terminado diferentes al principio activo.
- **Procedimientos analíticos:** Descripción o referencia bibliográfica de los métodos empleados para el control de estas sustancias.
- **Validación de los procedimientos analíticos:** empleados para el control de las sustancias empleadas en la formulación del producto final.
- **Justificación de Especificaciones** de las sustancias empleadas en la formulación del producto final.
- **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.
- **Nuevo adyuvante, preservativo, estabilizante y 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.

#### **3.2.2.5 Control del producto terminado:**

- **Especificaciones:** deberá declararse las especificaciones del producto terminado.
- **Procedimientos Analíticos (no se aceptan resúmenes o referencias):** Información sobre los procedimientos analíticos empleados para el control de calidad del producto terminado.
- **Validación de los procedimientos analíticos:** Información sobre la validación de los procedimientos analíticos del producto terminado, incluyendo datos experimentales.
- **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 de esos lotes en términos de consistencia de producción.
- **Caracterización y/o determinación de impurezas** según proceda de acuerdo al método de fabricación de la vacuna sometida a registro sanitario.
- **Justificación de especificaciones:** Deberá suministrarse justificación de las especificaciones propuestas para el producto terminado.

**3.2.2.6 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.

**3.2.2.7 Descripción del sistema envase cierre empleado para el producto terminado:** 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 que los constituyen y especificaciones de calidad.

**3.2.2.8 Estabilidad del producto terminado**

- **Protocolos y resultados del estudio de estabilidad que justifiquen el período de validez propuesto:** 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), 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, evaluadas en al menos tres lotes. Para vacunas liofilizadas demostrar la compatibilidad entre el liofilizado y el diluyente.
- **Programa de estudios de estabilidad posterior a la autorización de comercialización:** Incluir el Programa de Estabilidad o Compromiso 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.
- **Descripción de los procedimientos usados 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 Modulo III, 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 de áreas y equipos.

**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.

## **MODULO IV: INFORMES NO CLÍNICOS**

Los estudios no clínicos realizados deberán cumplir con 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: 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

**4.3.3.2 Toxicología especial** (para las vacunas que procedan)

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

#### 4.2.4. Consideraciones especiales

**4.2.4.1 Vacunas atenuadas**, evaluación de la posible eliminación del microorganismo (shedding), por las vías naturales de excreción.

**4.2.4.2 En caso de nuevas sustancias incorporadas a la formulación** (nuevos adyuvantes, estabilizadores, aditivos), otras vías de administración de la vacuna y nuevas vacunas combinadas, deberán remitirse los estudios toxicológicos correspondientes.

### MODULO V: INFORMES DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Los Estudios clínicos deberán seguir los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Guía evaluación clínica de vacunas: expectativa regulatoria, Serie de Informes Técnicos N° 924, WHO, 2005 o la vigente a la fecha y lineamientos regulatorios de 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 Practicas 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:

**5.2.1. 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.

**5.2.2. 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.

**5.2.3. 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. 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 usara rutinariamente). (en la mayoría de los países)

**5.2.4. 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.

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

**5.2.6. Estudios Fase IV:** 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.

**5.2.7. En el caso de vacunas elaboradas por nuevos productores y vacunas combinadas:** Deberán remitir la información correspondiente a estudios puente realizados 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.

### 5.3 Referencias Bibliográficas

#### 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 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)