



ASS-RSA-GU048-GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE CAMBIO DE CEPA PARA VACUNAS ESTACIONALES

Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de confidencialidad

ASS-RSA-GU48
3
Guía
31/12/2024
Invima
Público

1. OBJETIVO

Establecer el procedimiento a seguir y los requisitos para la evaluación de cambios relacionados con actualización de cepas de influenza y actualización de la composición antigénica de vacunas anti-COVID 19 aprobadas por el INVIMA.

2. ALCANCE

La presente guía es aplicable para las vacunas que tengan registro sanitario como medicamento avalado por INVIMA y las cuales son objeto de actualización por cambio de cepas o actualización antigénica en su composición. La presente guía está dirigida a los usuarios y evaluadores de las modificaciones que apliquen.

3. DESARROLLO DE LA GUÍA

3.1 DOCUMENTOS REQUERIDOS PARA REALIZAR EL TRÁMITE DE MODIFICACIÓN AL REGISTRO SANITARIO

A continuación, se listan los documentos e información general requeridos para la solicitud de la modificación. Es importante aclarar que la documentación presentada debe seguir los lineamientos establecidos por el formato CTD (Common Technical Document) de la ICH.

A. MODULO 1. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA Y LEGAL

- Recibo de pago por concepto de la tarifa vigente.
- Solicitud oficial del cambio en el formulario establecido ASS-RSA-FM075, pestaña general y la hoja correspondiente a la modificación debidamente diligenciado.
- Solicitud expresa de la modificación firmada por el representante legal o su apoderado.
- Poder debidamente conferido en caso de que el trámite lo realice un tercero.
- Artes de material de envase y empaque.
- Inserto, IPP y otros documentos.
- Plan de Gestión de Riesgos.

B. MODULO 2. RESÚMENES

Declaración firmada por el experto de calidad encargado de la elaboración del resumen global de la calidad. Resumen global de la calidad.

Respecto a cambios en vacunas anti Covid-19 aprobadas:

- 2.6 Resumen de estudios no clínicos
- 2.7 Resumen de los aspectos clínicos

C. MODULO 3. CALIDAD

Deberá incluir las siguientes secciones del CTD:

3.2.S Sección Sustancia activa

- 3.2.S.2.1 Fabricantes
- 3.2.S.2.2 Descripción del proceso de manufactura.
- 3.2.S.2.3 Control de los materiales de partida.
- 3.2.S.2.4 Control de pasos críticos e intermedios.
- 3.2.S.2.5 Validación de procesos y/o evaluación.
- 3.2.S.3 Caracterización de la sustancia activa.

- 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 Análisis de lote.
- 3.2.S.7 Estabilidad de los graneles monovalentes.

3.2.P Sección producto terminado

- 3.2.P.1 Composición.
- 3.2.P.2.2.1 Desarrollo Farmacéutico.
- 3.2.P.3.2 Formula de lote.
- 3.2.P.5.1 Especificaciones.
- 3.2.P.5.3 Validación de procedimientos analíticos.
- 3.2.P.5.4 Análisis de lotes.
- 3.2.P.8 Estabilidad del producto terminado

D. MÓDULO 4: INFORMES DE LOS ESTUDIOS NO CLÍNICOS / PRECLÍNICOS.

Respecto a cambios en vacunas anti Covid-19 aprobadas, el interesado deberá diligenciar los espacios con la información que tenga disponible del producto, registrando el folio en que se encuentra dentro de la solicitud. De no tener disponible esta información deberá diligenciar el formato con la sigla NA (no aplica), y anexar en la solicitud la justificación de la no disponibilidad de estos referenciando el folio en el Formato frente a cada parámetro según corresponda.

4.1 Reporte tabulado de los estudios preclínicos

4.2 Informes de Estudio

- 4.2.1 Farmacología
- 4.2.2 Farmacocinética (cuando proceda)
- 4.2.3 Toxicología

E. MODULO 5. INFORMES DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS.

Deberá incluir las siguientes secciones del CTD:

5.3.6 PSUR vigente.

Relacionado con los cambios en las vacunas anti-COVID-19 aprobadas, además de lo anterior, se deben presentar las siguientes secciones del CTD, según corresponda:

5.2 Lista tabulada de los estudios clínicos: Se debe anexar una tabla en la que se incluya la lista de estudios clínicos realizados con el producto en estudio, referenciando el título del estudio, la fase del estudio y un resumen del mismo.

5.3 Informe de los estudios clínicos

5.3.5 Estudios de seguridad y eficacia

Deberá diligenciar los espacios con la información disponible del producto, registrando el folio en que se encuentra dentro de la solicitud. De no tener disponible esta información diligenciar el formato con la sigla NA (no aplica), y anexar en la solicitud la justificación de la no disponibilidad de estos referenciado el folio en el Formato frente a cada parámetro según corresponda.

3.2 ASPECTOS A TENER EN CUENTA PARA ACTUALIZACIÓN DE DOCUMENTACIÓN O TRÁMITE DE MODIFICACIÓN AL REGISTRO SANITARIO

Anualmente es necesario cambiar las cepas de la vacuna contra la influenza debido a la mutación que le ocurre al virus de manera rápida y drástica, con alta posibilidad de afectar la salud pública. Dicha actualización se realiza conforme a los lineamientos que indica la Organización Mundial de la Salud (OMS), dos veces al año, una para el hemisferio norte y otra para el hemisferio sur.

En el caso de las vacunas anti covid-19, considerando que el virus SARS-CoV-2 es dinámico, surgiendo nuevas variantes con capacidad de influir en la transmisión o la gravedad de la enfermedad, se pretende orientar a los titulares para la presentación de modificaciones de vacunas previamente aprobadas, buscando el equilibrio adecuado entre la evidencia sobre la calidad, seguridad y eficacia de una vacuna actualizada, conforme con los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y recomendaciones de agencias internacionales de referencia.

Teniendo en cuenta que este tipo de modificación requiere un estudio expedito por parte del INVIMA, se plantea el procedimiento descrito en esta guía a fin de garantizar y agilizar el acceso de la población colombiana de las vacunas,

mediante la autorización del cambio de cepas y la actualización en la composición antigénica para vacunas COVID 19.

1. Adopción de cepas para Colombia

Vacunas de influenza:

El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos (GRSMB) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicitará a la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora o quien haga sus veces, la adopción de las cepas sugeridas por la OMS para el hemisferio sur.

Una vez la SEMNNIMB publique el acta que conceptúa sobre la recomendación de cepas para las vacunas de influenza en Colombia, los titulares podrán iniciar con la radicación de la información de calidad y farmacovigilancia que se menciona en el presente documento.

Vacunas COVID – 19:

En el caso de la actualización en la composición antigénica de vacunas COVID – 19, no se requerirá contar con un concepto previo que acoja las nuevas variantes del virus emitido, por parte de la Comisión Revisora o quien haga sus veces para poder radicar la solicitud.

Lo anterior, debido a que el trámite corresponderá a una modificación de alta complejidad y contemplará el estudio conjunto por parte de la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos o quien haga sus veces, en los aspectos relacionados con seguridad y eficacia y el Grupo de Registro Sanitario de Medicamentos Biológicos en cuanto a la parte de calidad.

2. Generalidades de la radicación

Vacunas de Influenza:

La solicitud de modificación de cambio de cepa se someterá dentro del primer trimestre del año, bajo la tarifa 4001-30 o la tarifa vigente para el momento de su solicitud y deberá contener únicamente cambios relacionados con la actualización de las cepas. No se deberá someter a evaluación otras modificaciones. Toda la documentación se radicará al mismo tiempo, tanto la información de calidad como la información de farmacovigilancia.

Si el titular decide no comercializar el producto en la temporada siguiente, deberá solicitar autorización para la no comercialización del producto y el cambio de estado del Registro Sanitario a “Temporalmente no comercializado”, antes de finalizar el primer trimestre del año. Por su parte, el GRSMB, realizará una comparación de los Registros Sanitarios de vacunas que no han informado ninguno de los cambios mencionados, remitiendo un oficio a la Dirección de Operaciones Sanitarias, con copia al Laboratorio de Productos Biológicos, para realizar el seguimiento respectivo y no procederá la liberación de lotes para las vacunas en mención.

Vacunas COVID -19:

La modificación para la actualización en la composición antigénica de vacunas COVID – 19 se someterá conforme a las recomendaciones emitidas por la WHO según las variantes circulantes identificadas para el virus, bajo la tarifa 4001-30 o la tarifa vigente para el momento de su solicitud. No se deberá someter a evaluación otras modificaciones. Toda la documentación se radicará al mismo tiempo, tanto la información de calidad como la información de eficacia y seguridad.

3. Solicitud de priorización

Con el fin de planificar y priorizar la evaluación del cambio de cepa de las vacunas estacionales y cambio de composición antigénica de vacunas COVID – 19, el interesado deberá solicitar la priorización de la modificación de acuerdo al procedimiento establecido por el Invima.

Las solicitudes de priorización serán evaluadas por el Equipo de Desabastecimiento de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, quien conceptuará si procede o no la solicitud. En caso de que esta proceda, informará al GRSMB para la inclusión en los planes de trabajo y el consecuente inicio del estudio técnico/legal de la modificación.

4. Evaluación de la modificación

Una vez se avale la priorización de la modificación del cambio de cepa, el GRSMB informará al Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y las Salas Especializadas de la Comisión Revisora según corresponda, para evaluar la documentación presentada, la cual será estudiada de forma simultánea por los grupos en mención. Posteriormente, el GRSMB consolidará las conclusiones generadas por las partes evaluadoras y emitirá el acto administrativo a que haya lugar.

5. Descripción información legal y técnica

A continuación, se presenta la descripción y aclaración de la información técnica e información legal relevante que deberá presentar el titular de la vacuna, con el fin de acceder a la modificación por cambio de cepa de la vacuna de influenza estacional:

1. Información legal y administrativa

Solicitud expresa de la modificación: Documento firmado por el representante legal o apoderado del laboratorio solicitante que, incluya una descripción del cambio solicitado, las secciones del CTD afectadas por la modificación, el resumen de la justificación del cambio, una tabla comparativa antes/ahora y el listado de los anexos y secciones del CTD allegadas como soporte.

Artes de material de envase y empaque: Deberán dar cumplimiento a los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995 e incluir los pantones. Además, para el caso particular de vacunas de influenza, deberán contener la siguiente información:

- Declaración que la vacuna ha sido preparada a partir del virus propagado en huevos de gallina embrionados o en células de mamífero.
- El tipo de línea celular empleada si es el caso (por ejemplo: mono, perro, etc)
- La cepa o cepas de virus de influenza presentes en la preparación
- El contenido de hemaglutinina en miligramos o microgramos por cepa de virus, expresada como mg/mcg de hemaglutinina por dosis.
- El número de dosis, si el producto está diseñado para ser multidosis.
- Estación o temporada de influenza para la cual la vacuna está diseñada.
- El método usado para la inactivación del virus (Puede incluirse en el inserto)
- La cantidad máxima de ovoalbúmina (Puede incluirse en el inserto)
- El nombre y cantidad máxima de algún antibiótico presente en la vacuna, cuando aplique.
- El nombre y concentración de cualquier preservante adicionado, cuando aplique.
- El nombre y concentración de cualquier adyuvante adicionado, cuando aplique

Inserto, IPP y otros documentos: El interesado deberá indicar claramente la versión de los documentos, los cuales deben corresponder con la información farmacológica más reciente aprobada por parte del Invima.

Plan de Gestión de Riesgos (1.7.2): Para vacunas de influenza deberá contener en la propuesta del plan de farmacovigilancia, el plan de vigilancia reforzada según la guía EMA (EMA/PRAC/222346/2014) en idioma español, junto con el Resumen de los resultados del plan de vigilancia reforzada correspondiente al año anterior.

2. Módulo 2. Resúmenes

Respecto a vacuna contra la influenza:

Deberá presentar un Resumen Global de la Calidad de la vacuna, relacionada con los aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos impactados por el cambio de cepa de la temporada. Puede presentar la actualización de las secciones 2.3.S y 2.3.P afectadas o anexar información complementaria. Esta sección debe estar respaldada por una declaración firmada por el experto de la fabricación o aseguramiento de calidad de la vacuna en la cual indique que el cambio de cepas de la temporada no tiene impacto sobre la calidad, seguridad y eficacia de la vacuna.

Respecto a cambios en vacunas anti Covid-19 aprobadas:

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 de la solicitud. Deberá incluir la siguiente información:

Tabla de contenido

Introducción

Resumen General de Calidad

2.6 Resumen de estudios no clínicos

2.7 Resumen de los aspectos clínicos

En cuanto al resumen de estudios no clínicos y aspectos clínicos, se recomienda sean archivos con referencias bibliográficas incluidas y enlazadas en los siguientes niveles.

- Resumen de estudios no clínicos

Deberá presentarse una valoración integral y crítica de los resultados de la evaluación realizada al medicamento, en estudios In Vitro e In Vivo. Los datos deberán presentarse como resumen escrito y tabulado en el siguiente orden:

2.6.2 Resumen de farmacología

2.6.4 Resumen de farmacocinética (cuando proceda)

2.6.6 Resumen de toxicología

- Resumen de los aspectos clínicos

Deberá incluir una visión general de las conclusiones clínicas y evaluación de datos sobre aspectos como la inmunogenicidad, los criterios clínicos de valoración (como la eficacia real) referentes a las vacunas autorizadas actualmente contra las variantes emergentes del SARS-CoV-2, seguridad, estudios comparativos de eficacia, entre otros.

Los datos deberán presentarse como resumen escrito y tabulado según corresponda, de acuerdo al siguiente orden:

2.7.3 Resumen de la eficacia clínica

2.7.4 Resumen de seguridad clínica

3. Módulo 3. Calidad

Sección Sustancia activa (3.2.S): Para las secciones de sustancia activa deberá incluirse información de cada una de las cepas virales que contendrá la vacuna, A(H1N1), A(H3N2) y B Linajes Victoria y/o Yamagata, según se trate de vacunas trivalentes o tetravalentes.

Matriz de responsabilidades (3.2.S.2.1): Presentar la matriz de responsabilidades actualizada, especificando el nombre del rol, dirección y responsabilidades para la fabricación de los graneles monovalentes.

Proceso de manufactura (3.2.S.2.2) y Control de pasos críticos e intermedios (3.2.S.2.4): Incluir un diagrama de flujo y descripción narrativa, incluyendo etapas, parámetros y controles de pasos críticos e intermedios. Indicar y justificar los cambios en el proceso de manufactura, así como en los controles de los pasos críticos e intermedios, debidos específicamente a la manufactura de las nuevas cepas. En caso de que estas secciones no se vean afectadas por la introducción de una nueva cepa, presentar declaración firmada por el responsable de la fabricación o de aseguramiento de la calidad de la vacuna, en la cual indique que no se presentan cambios.

Control de los materiales de partida (3.2.S.2.3): Deben proporcionarse datos sobre la fuente de las cepas candidatas (por ejemplo, certificados de adquisición de la cepa), el historial de pases del virus en las instalaciones del fabricante, secuencia genética (si aplica), caracterización de Hemaglutinina (HA) y Neuraminidasa (NA) en los lotes semilla, protocolos analíticos incluyendo resultados en los lotes semilla (Cuando el virus semilla es probado para agentes extraños usando PCR, y si además a la discusión con la Agencia de Nacional Reguladora del país de origen de la necesidad de la prueba PCR adicional de la semilla han sido aprobadas, estos datos deben ser incluidos en esta solicitud). Especificaciones y resultados de las pruebas de seguridad para cultivo de células o huevos.

Validación de procesos y/o evaluación (3.2.S.2.5): Debe presentarse la validación del proceso en casos que haya sido necesario un cambio en el proceso debido específicamente a la fabricación de una nueva cepa. Debe demostrarse claramente la inactivación eficaz del virus en las condiciones de fabricación. Asimismo, debe demostrarse una división (splitting) aceptable del virus en las condiciones de fabricación seleccionadas. Cualquier inactivación que ocurra como resultado del proceso de división también debe detallarse/cuantificarse si se usa como parte de cualquier evaluación de riesgos. Es recomendable que se incluyan datos de datos sobre la reducción máxima en el título observada durante los pasos de inactivación y división para todas las cepas y datos cuantitativos (idealmente, porcentaje de virus dividido) sobre la proporción de virus completos en el grupo zonal/grupo zonal inactivado.

Caracterización de los graneles monovalentes (3.2.S.3): Incluir la cuantificación de antígeno HA presente en los graneles monovalentes de cada cepa. También se debe intentar caracterizar el antígeno NA más allá de la confirmación de su presencia e identidad. Idealmente, el antígeno NA se cuantificaría y se tendrían en cuenta sus propiedades biológicas, inmunológicas y fisicoquímicas. Incluir contenido total de proteína y la concentración de impurezas derivadas tanto del virus-vacuna como del sustrato de producción, así como la distribución de tamaño de partícula. Cuando se evidencie presencia de agregados deben investigarse, por ejemplo, en términos de diámetro, composición, contenido y perfil de disolución. Se recomienda que la presencia de otras impurezas relacionadas con el proceso también se identifique y, cuando sea posible, se cuantifique.

Especificaciones (3.2.S.4.1): Adjuntar las especificaciones aprobadas para los graneles monovalentes de cada una de las cepas a utilizar en la temporada en formato tabular.

Procedimientos analíticos (3.2.S.4.2): Presentar la descripción de los procedimientos analíticos usados para el control de calidad de los graneles monovalentes. En caso de que esta sección no se vea afectada por la introducción de una nueva cepa, presentar declaración firmada por el responsable de la fabricación o de aseguramiento de la calidad de la vacuna, en la cual indique que no se presentan cambios.

Validación de procedimientos analíticos (3.2.S.4.3): Presentar la validación o revalidación de las pruebas de SRID para cada una de las cepas, de acuerdo a los lineamientos de la ICH Q2(R1). De ser necesario, incluir la calificación de los sueros.

Análisis de los lotes de granel monovalentes (3.2.S.4.4): Adjuntar resultados de al menos 3 lotes de cada granel monovalente por cada cepa proveniente de cada lote de semilla de trabajo de un nuevo lote de semilla maestro para nuevas cepas y de cada lote de semilla de trabajo obtenida de lotes de semilla maestros cuando el procedimiento de preparación del lote de semillas de trabajo es diferente del procedimiento aprobado.

Estabilidad de los graneles monovalentes (3.2.S.7) (Resolución 3690 de 2016): Incluye las secciones 3.2.S.7.1 que contiene el Protocolo, resultados generales y conclusiones del estudio de estabilidad para los graneles monovalentes de cada cepa; 3.2.S.7.2 Protocolo de estabilidad post aprobación y el compromiso de continuar con los estudios de estabilidad y 3.2.S.7.3 Datos completos de estabilidad de los graneles monovalentes de la temporada anterior como mínimo y datos parciales de estabilidad de los graneles de la temporada a registrar.

Sección producto terminado (3.2.P)

Composición (3.2.P.1): Presentar la composición actualizada con las cepas de la temporada.

Desarrollo Farmacéutico (3.2.P.2.1): Incluir el desarrollo de la formulación actual fórmula (nuevas cepas para la estación) y

certificado de análisis de (los) lote(s) usados en ensayos clínicos cuando estén disponibles.

Formula de lote (3.2.P.3.2): Adjuntar la fórmula de lote actualizada para la temporada.

Especificaciones (3.2.P.5.1): Anexar copia de especificaciones aprobadas y métodos analíticos de pruebas de rutina en formato tabular.

Validación de procedimientos analíticos (3.2.P.5.3): Presentar la validación de la metodología de SRID para las cepas de la temporada, usando granel trivalente o tetravalente, según sea el caso, o producto terminado.

Análisis de lotes (3.2.P.5.4): Es recomendable adjuntar los análisis de 3 lotes de granel trivalente o tetravalente y/o 3 lotes de producto terminado. Podrá presentar información parcial y en caso de no disponer de ella, deberá presentar el compromiso de adjuntar la información al expediente una vez se encuentre disponible.

Estabilidad del producto terminado (3.2.P.8) (Resolución 3690 de 2016): Incluye la sección 3.2.P.8.1 que contiene el protocolo, resultados generales y conclusiones del estudio de estabilidad del producto terminado de temporadas anteriores; 3.2.P.8.2 protocolo de estabilidad post aprobación y el compromiso de iniciar con los estudios de estabilidad del producto terminado de la temporada a registrar; 3.2.P.8.3 datos completos de estabilidad del producto terminado de la temporada anterior y resultados iniciales de la temporada a registrar, si se cuenta con ellos.

4. Modulo 4. Informes de los estudios no clínicos / preclínicos

Respecto a cambios en vacunas anti Covid-19 aprobadas:

Deberá diligenciar los espacios con la información disponible del producto, registrando el folio en que se encuentra dentro de la solicitud. De no tener disponible esta información diligenciar el formato con la sigla NA, y anexar en la solicitud la justificación de la no disponibilidad de estos referenciando el folio en el Formato frente a cada parámetro según corresponda.

Asociado a este módulo se dan las siguientes recomendaciones, conforme con la información disponible para cambios en vacunas anti covid-19 en la OMS y agencias de referencia establecidas en el Decreto 677 de 1995:

- La ausencia de datos no clínicos sobre toxicología, incluyendo toxicología reproductiva, con el candidato a vacuna actualizado debe ser debidamente justificada, aunque tal enfoque probablemente sea aceptable cuando el único cambio es en el inmunógeno y el resto del constructo de la vacuna permanece inalterado.
- Los datos no clínicos de inmunogenicidad, tanto humoral como celular, en un modelo animal relevante serán informativos. Se recomienda comparar las vacunas prototipo y las variantes. Tales estudios deben ir acompañados de la generación de datos sobre reactividad cruzada.
- Los datos no clínicos de protección provenientes de un modelo de desafío adecuado pueden ser datos adicionales útiles. Cuando esté justificado, tales estudios pueden realizarse en paralelo a los estudios clínicos. Los datos de protección cruzada en animales podrían evaluar si la nueva versión de la vacuna es capaz de proporcionar protección contra el virus existente para informar si se debiera considerar la vacunación contra ambas variantes del virus.

2. Módulo 5. Informes de los estudios clínicos.

Respecto a cambios en vacunas anti Covid-19 aprobadas:

Deberá diligenciar los espacios con la información disponible del producto, registrando el folio en que se encuentra dentro de la solicitud. De no tener disponible esta información diligenciar el formato con la sigla NA, y anexar en la solicitud la justificación de la no disponibilidad de estos referenciado el folio en el Formato frente a cada parámetro según corresponda.

Asociado a este módulo se dan las siguientes recomendaciones, conforme con la información disponible para cambios en vacunas anti covid-19 en la OMS y agencias de referencia establecidas en el Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya:

- Los requisitos clínicos pueden variar dependiendo de la vacuna variante y la formulación. Se tendrá en cuenta el contexto de la pandemia y la salud pública en la región al decidir el nivel de evidencia clínica requerida para apoyar el acceso al mercado.
- Una vacuna contra el coronavirus actualizada puede incorporar un cambio en la secuencia (sustancia activa) relacionada con la nueva variante o la adición de otra secuencia (sustancia activa) relacionada con la nueva variante a la vacuna actual. Los requisitos serán diferentes en estas dos situaciones.
- No se requerirá un estudio de eficacia clínica, ya que el principio de la vacuna ya ha sido establecido por el estudio pivotal inicial. Sin embargo, generalmente se requerirán datos sobre inmunogenicidad (tanto humoral como celular) y seguridad para la aprobación. Además, se deberá recopilar información sobre la efectividad/supervisión posterior a la aprobación. Los solicitantes deben proponer un plan para los estudios de efectividad posterior a la aprobación.

- Se recomienda que, se obtengan datos sobre la respuesta inmunitaria y los criterios clínicos de valoración (como la eficacia real) referentes a todas las vacunas autorizadas actualmente contra las variantes emergentes del SARS-CoV-2 y de las vacunas en desarrollo con nuevos antígenos.

- Cambio en la secuencia relacionado con la nueva variante

Si los ensayos in vitro con sueros de sujetos vacunados con la vacuna actual han mostrado que la reactividad cruzada con la nueva variante no es suficiente, un estudio comparativo de las dos vacunas puede no ser lo más conveniente para los sujetos del ensayo. Por lo tanto, se considera adecuado un estudio independiente, aunque otros diseños también serían aceptables (ejemplo: no inferioridad).

Un estudio independiente de inmunogenicidad y reactogenicidad puede incluir tanto a individuos sin vacunación previa como a sujetos ya vacunados con la versión actual de la vacuna; dependiendo de la cobertura de la vacuna, estos últimos pueden ser el enfoque principal del estudio. Idealmente, cada cohorte debería incluir tanto a adultos como a sujetos mayores de 65 años.

Si la vacuna requiere una vacunación-revacunación heteróloga (régimen prime-boost), la cohorte de sujetos ya vacunados con la versión actual de la vacuna puede ser aleatorizada para recibir el régimen completo de prime-boost o una sola inyección. Esto con el fin de investigar el potencial para la estimulación cruzada y determinar si una sola inyección es suficiente para provocar una respuesta de la misma magnitud contra la nueva variante en comparación con el régimen prime-boost. Este tipo de diseño también podría incluirse como un subestudio o una extensión del seguimiento del ensayo pivotal en curso.

En todos los sujetos, la respuesta inmune debe incluir la determinación de anticuerpos de unión, anticuerpos neutralizantes y respuesta de células T (al menos un ensayo Elispot). Las respuestas deben medirse contra los objetivos actuales y nuevos; se debe utilizar preferentemente el mismo ensayo con un cambio en el analito objetivo. En ausencia de un correlato conocido de protección, se debe realizar una comparación de sueros de individuos vacunados con la vacuna prototipo de la misma plataforma. La demostración de títulos comparables puede no asegurar un nivel similar de protección, ya que la correlación entre los títulos de anticuerpos y la efectividad no está establecida. Por lo tanto, una comparación con un panel de sueros de pacientes convalecientes infectados con la nueva variante podría ser útil. Un estándar internacional y panel de referencia de la OMS (NIBSC) para anticuerpos anti-SARS-CoV-2, como uso de material de referencia estandarizado para la validación de ensayos, facilitará tales análisis.

Solo se requerirán resultados a corto plazo, de hasta 2 meses, dependiendo del régimen de vacunación (por ejemplo, hasta 1 mes después de la segunda dosis en un régimen de prime-boost con un intervalo de dosis de 4 semanas); se deben recopilar datos sobre la reactogenicidad a los 7 días después de cada dosis y eventos adversos no solicitados durante este período de seguimiento.

El número de sujetos expuestos debe ser idealmente suficiente para proporcionar información sobre la reactogenicidad y la inmunogenicidad. Por ejemplo, alrededor de 300 por cohorte en un estudio independiente (por ejemplo, 300 sujetos sin vacunación previa o 300 sujetos ya vacunados con la versión actual de la vacuna) lograría una precisión de aproximadamente $\pm 5\%$ en la estimación de la reactogenicidad basada en el intervalo de confianza (IC) del 95%. Este número también se esperaría que permita un nivel aceptable de precisión para los datos de anticuerpos; por ejemplo, asumiendo una desviación estándar en la escala logarítmica de aproximadamente 1.25, 300 sujetos proporcionarían una precisión de aproximadamente 15% para los títulos de media geométrica (por ejemplo, si la estimación puntual fuera 100, el IC del 95% iría de aproximadamente 87 a 115). Son posibles desviaciones, incluidas las potencialmente necesarias en circunstancias de salud pública reales, e idealmente debería discutirse que el número de sujetos inscritos en el estudio estén claramente justificado en función del diseño y los objetivos del estudio.

Cuando se elige un diseño de no inferioridad, al comparar los títulos de anticuerpos neutralizantes generados contra la variante después de la administración de la vacuna actualizada con los títulos generados contra la cepa inicial después de la administración de la vacuna actual, se debe proporcionar una justificación adecuada para la elección del margen de no inferioridad y el diseño del estudio (comparación directa o comparación con sueros de individuos previamente inmunizados). Las autoridades regulatorias evaluarán la totalidad de la evidencia presentada en el momento de la aprobación.

Cuando se elige un diseño de no inferioridad, al comparar los títulos de anticuerpos neutralizantes generados contra la variante después de la administración de la vacuna actualizada con los títulos generados contra la cepa inicial después de la administración de la vacuna actual, se espera una justificación adecuada para la elección del margen de no inferioridad y el diseño del estudio (comparación directa o comparación con sueros de individuos previamente inmunizados). Se evaluará la totalidad de la evidencia presentada en el momento de la aprobación.

Para una vacuna que utiliza un vector viral, también se deben medir los anticuerpos contra el vector viral. Inscribir a sujetos que ya hayan sido vacunados en el ensayo principal podría permitir una evaluación intra-sujeto de la cinética de los anticuerpos contra el vector viral y su posible impacto en la respuesta inmune a vacunaciones repetidas.

Se podrían considerar estudios adicionales de interés caso por caso, como la evaluación de regímenes de "prime-boost" homogéneos versus heterogéneos, ya sea con la misma vacuna (variante actual y nueva) o combinando con una vacuna de otra plataforma.

Se podría prever que las vacunas actualizadas contra la COVID-19 se administren de manera concomitante o en una relación temporal cercana con las vacunas contra la influenza. Por lo tanto, son bienvenidos los datos sobre la vacunación concomitante (incluyendo seguridad, reactividad e inmunogenicidad) con la vacuna original o la vacuna contra variantes.

- Adición de una nueva secuencia

La combinación de una nueva secuencia con la secuencia actual en la nueva versión de la vacuna (es decir, la generación de vacunas bivalentes o multivalentes) puede requerir estudios adicionales de inmunogenicidad para definir la dosis adecuada

para cada secuencia e investigar si la adición de una segunda (o subsecuente) secuencia(s) no resulta en una respuesta inmune inferior en comparación con vacunas de secuencia única. Por ejemplo, puede ocurrir competencia a nivel de ARN mensajero que afecte la inmunogenicidad. Además, se debe evaluar la reactogenicidad de la combinación, por ejemplo, en comparación con la vacuna de secuencia única. Por lo tanto, el enfoque de una vacuna multivalente requeriría datos adicionales que podrían ser requeridos.

• Otros enfoques

Enfoques como diferentes niveles de antígenos para una dosis de refuerzo pueden ser discutidos.

Dado que una variante de vacuna actualizada se basará en una versión anterior autorizada con calidad, seguridad y eficacia establecidas; desde una perspectiva de salud pública, puede ser justificable implementar el nuevo candidato a vacuna en paralelo con la versión anterior en ausencia de datos clínicos de inmunogenicidad y seguridad mientras estos estudios están en curso. Este enfoque, basado únicamente en datos no clínicos, podrá someterse a discusión.

• Desde una perspectiva de farmacovigilancia, el Plan de Gestión de Riesgos deberá actualizarse, y el sistema de despliegue deberá revisarse para asegurarse de que la versión adecuada de la vacuna pueda ser capturada en los informes de eventos adversos. Las vacunaciones previas deben ser registradas en las personas vacunadas con la nueva versión de la vacuna.

La autorización de vacunas con cambios de variante está sujeta a todos los requisitos de reporte post-comercialización establecidos en la normativa, incluyendo la obligación de recopilar y evaluar información sobre seguridad de manera continua, determinar si ha habido un cambio significativo en lo que se sabe sobre los riesgos y beneficios tanto de la variante de la vacuna como del prototipo, y notificar a la autoridad reguladora sin demora sobre tales cambios.

Se requerirá una actualización del Plan de Gestión de Riesgos para asegurar que los eventos adversos puedan ser capturados de manera adecuada tanto para la vacuna de la nueva variante como para la vacuna prototipo. El formato del plan de gestión de riesgo debe seguir las directrices apropiadas e incluir lo siguiente en el contexto de la nueva variante de la vacuna como de la vacuna prototipo:

- i. Una especificación de seguridad que detalle los riesgos identificados, los riesgos potenciales y la información faltante.
- ii. Un plan de farmacovigilancia que detalle las medidas específicas a tomar para identificar e informar sobre problemas de seguridad en pacientes con COVID-19, incluyendo la notificación de reacciones adversas, los informes periódicos y los estudios en curso/planeados.
- iii. El Plan de Gestión de Riesgos para aplicar medidas adicionales más allá de las consideradas rutinarias, si así corresponde.

Adicionalmente, respecto a vacunas estacionales aprobadas, se requiere presentar:

PSUR vigente (5.3.6): Deberá presentarse acorde a los lineamientos del documento Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report (Rev 1) únicamente en lo que respecta a los requerimientos técnicos y la Guía IVC-VIG-GU003 para LA ELABORACION DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD - PSUR, que se encuentra publicada en el sitio web del Invima

La trazabilidad de la marca y el lote, distinguiendo las posibles reacciones adversas sospechosas entre formulaciones nuevas y antiguas y recolectando información de calidad sobre la inmunización y el historial médico deben ser un enfoque clave del PSUR correspondiente.

4. BIBLIOGRAFÍA

- Bhardwaj, S. (2018). Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research. Academic Press. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802103-3.00022-5>.
- CDC. (2019). Estudio de los CDC describe nuevo método de laboratorio para someter a pruebas virus de influenza A(H3N2) tiene potencial para mejorar la selección de la cepa de la vacuna contra la influenza.
- CDC. (s.f.). Caracterización antigénica. Obtenido de <https://espanol.cdc.gov/flu/about/professionals/antigenic.htm> David Male, J. B. (2011). Roitt's Essential Immunology. Willey-Blackwell.
- EMA. (2011). Guideline on good pharmacovigilance practices. Module VII - Periodic safety update report (Rev1). EMA/816292/2011.
- EMA. (2014). Interim guidance on enhances safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU. EMA/PRAC/222346/2014.
- EMA. (2017). Guideline on influenza vaccines - submission and procedural requirements EMA/56793/2014 Rev 1. ICH. (s.f.). Obtenido de <http://www.ich.org>.
- ICH. (s.f.). ICH Topic E2C (R2) Introduction.
- ICH. (s.f.). Topic E2 C(R1) Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs. MINSALUD. (s.f.). Resolución No. 213 de 2022, Por la cual se adopta la Guía para la elaboración de planes de gestión de riesgo de medicamentos de síntesis química con nuevos ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos biológicos. TGA. (2017). Seasonal influenza vaccines-quality module. Explanatory document for the EMA guideline on influenza vaccine (EMA/CHMP/BWP/310834/2012).
- WHO. (2005). Technical Report Series No. 927. Annex 1. Ginebra: <https://espanol.cdc.gov/flu/spotlights/2018-2019/new-lab-method-test-flu.html#:~:text=La%20caracterizaci%C3%B3n%20antig%C3%A9nica%20es%20un,la%20influenza%20a%20nivel%20mundial.>

ACTUALIZADA A 2024 WHO. (2020). Seasonal Influenza Vaccines. An overview for decision makers.
MHRA. (2021) Guidance on strain changes in authorised COVID-19 vaccines.
<https://www.gov.uk/government/publications/access-consortium-guidance-on-strain-changes-in-authorised-covid-19-vaccines/guidance-on-strain-changes-in-authorised-covid-19-vaccines>
WHO. (2024). Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines. <https://www.who.int/news/item/26-04-2024-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>

ADJUNTOS INTERNOS

ASS-RSA-GU047-GUÍA PARA SOLICITUD DE CONCESIÓN DE REGISTRO SANITARIO PARA VACUNAS (ASS-RSA-GU47)
ASS-RSA-GU049-GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS (ASS-RSA-GU49)
ASS-RSA-FM075-FORMATO SOLICITUD DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS (ASS-RSA-FM75)

DEFINICIONES

Adyuvantes: Las sustancias que están destinadas a mejorar la respuesta inmune relevante y la eficacia clínica posterior de la vacuna.

Caracterización Antigénica: Es un proceso de pruebas de laboratorio usado para medir cómo evolucionan los virus de la influenza para eludir la inmunidad.

Caracterización del producto: Una batería completa de pruebas físicas, químicas y biológicas realizadas para un producto en particular. Estas pruebas incluyen, pero no se limitan a, pruebas de control en proceso, las pruebas de agentes adventicios, probando aditivos de proceso y productos intermedios de proceso, y liberación de lotes. Ref: WHO Technical Report Series, No. 927, 2005, anexo 1, página 36.

Hemaglutinina y Neuraminidasa: Proteínas que se encuentran en la superficie de los virus de la influenza que contienen los principales antígenos sobre los que actúan los anticuerpos.

ICH: Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) la cual reúne a las autoridades de reglamentación y a la industria farmacéutica de Europa, Japón y los EE.UU. para discutir los aspectos científicos y disminuir la disparidad de criterios de las diferentes autoridades nacionales en el manejo normativo de todo el proceso de investigación y desarrollo de nuevos productos farmacéuticos. Desde sus comienzos en 1990, la ICH ha evolucionado gradualmente para dar respuesta al incremento global en el desarrollo de fármacos, de esta manera los beneficios de la armonización internacional para mejorar la salud global pueden ser extendidos a todo el mundo. Tres son las áreas técnicas en las que se mueve la Conferencia A) Seguridad (toxicología en reproducción; carcinogenicidad; toxicocinética; toxicogenética). B) Calidad (estabilidad; validación de métodos analíticos; test de impurezas; productos biotecnológicos; monografías y métodos farmacopéicos). C) Eficacia [productos geriátricos; dosis: estudios de respuesta; manejo de información sobre seguridad: farmacovigilancia; normas de ejercicio clínico correcto; exposición de la población y seguridad clínica (tratamientos de largo plazo); factores étnicos y aceptación de datos de otros países; reportes de estudios clínicos: estructura]

Influenza Estacional: Es una infección respiratoria aguda causada por dos tipos de virus de la influenza (tipos A y B), que circulan en todas partes del mundo.

Informe periódico de seguridad - PSUR: Los Informes Periódicos de Seguridad (INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD) son un compilado de la información de seguridad del medicamento a nivel nacional e internacional, representa la experiencia a nivel mundial del producto e momentos específicos después de la autorización de la comercialización medicinal con la finalidad de: -Reportar toda nueva información de seguridad de fuentes apropiadas.-Relacionar estos datos con la exposición del paciente.-Resumir el estado de la autorización en diferentes países y cualquier variación relacionada con la seguridad.-Crear periódicamente la oportunidad de una reevaluación global de la seguridad.-Indicar si se deben hacer cambios a la información del producto con el fin de optimizar su uso. REF: ICH Topic E 2 C (R1) Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs

Inmunogenicidad: Dir. Medicamentos: Capacidad de una proteína terapéutica para generar respuestas inmunes frente a esta y hacia proteínas semejantes o a formulaciones de las mismas y a inducir eventos adversos clínicos inmunológicamente relacionados, que en ocasiones este tipo de respuestas pueden ser irrelevantes o indetectables. Ref: Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto Número 433 de 2018. Capacidad de un antígeno para inducir una respuesta inmune al antígeno. Ref: Aspectos prácticos en la evaluación de ensayos clínicos con vacunas profilácticas frente a enfermedades infecciosas A. Lopez, E. Montane / MedClin(Barc).2010;135(15):707712 Capacidad de una sustancia que puede inducir una respuesta inmune. Ref: NORMA Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas Prácticas de Fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de bioequivalencia y Farmacovigilancia, México, D.F., páginas 4-7 La capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitarias (por ejemplo desarrollo de anticuerpos específicos, respuesta de los linfocitos T, reacciones de tipo alérgica o anafiláctica).

PBRER: El informe periódico de beneficios, evaluación de riesgos (PBRER) descrito en la guía ICH E2C2, pretende ser una norma común para los informes periódicos de evaluación de riesgo-beneficio sobre los productos comercializados (incluidos los medicamentos aprobados que se encuentran bajo estudio adicional), entre las regiones de la ICH. Las agencias reguladoras de la Unión Europea, Japón y los EE.UU. creen que el PBRER puede ser utilizado para satisfacer las necesidades nacionales y regionales imperantes en materia de seguridad periódica y / o informes de riesgo-beneficio de los medicamentos aprobados. REF: The International Conference on Harmonisation. Topic E 2 C (R2) Introduction: Pág 4

Plan de Gestión de Riesgo – PGR: Plan de gestión de riesgos se define como una serie de actividades de farmacovigilancia actividades e intervenciones diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados a un medicamento incluyendo la evaluación de efectividad de estas intervenciones. Ref: Borrador PAHO ? RED PARF. PLANES DE GESTIÓN DE RIESGOS para las Américas http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=23887 Es el documento donde se realiza una descripción detallada del sistema de gestión de riesgos para un producto específico. Ref: Resolución 213 de 2022 Por la cual se adopta la "Guía para la Elaboración de Planes de Gestión de Riesgo de Medicamentos de Síntesis Química con nuevos ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos biológicos".

Plan de Vigilancia Mejorada o Reforzada: Programa de notificación de eventos adversos con el objetivo de aumentar y agilizar la notificación de eventos adversos clínicamente significativos específicos de la vacuna y del lote en comparación con la notificación espontánea de eventos adversos.

Plásmido: Moléculas de ADN circular de doble cadena capaces de replicarse en células bacterianas. Ref: WHO Technical Report Series, No. 927, 2005, anexo 1, página 36.

Potencia: La medida de la actividad biológica, usando un ensayo biológico cuantitativa adecuada, basándose en el atributo del producto que está vinculado a las propiedades biológicas relevantes. Ref: WHO Technical Report Series, No. 927, 2005, anexo 1, página 36.

Protocolo o Plan de estudios: Un documento que establece los antecedentes, fundamentos y objetivos de los estudios no clínicos y describe su diseño, metodología y organización, incluyendo consideraciones estadísticas y las condiciones en las que se va a realizar y el administrado.

Vacuna combinada: Una vacuna que consta de dos o más antígenos, ya sea combinado por el fabricante o mezclado inmediatamente antes de la administración y destinado a proteger contra cualquiera de más de una enfermedad, o en contra una enfermedad causada por diferentes cepas o serotipos de la misma organismo. Ref: WHO Technical Report Series, No. 927, 2005, anexo 1, página 35

Vacuna de Influenza Estacional: Una vacuna trivalente o tetravalente que contiene dos cepas de virus de influenza A y una o dos cepas de influenza B, recomendadas por la OMS en sus reuniones bianuales de composición de vacunas contra la influenza (una vez para el hemisferio norte y una vez para el hemisferio sur).

Vacuna inactivada: Suspensión o solución farmacéutica que contiene cepas de microorganismos muertos por diferentes técnicas químicas y/o biológicas. Ref: 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 (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica), Noviembre de 2008.

Vacuna viva atenuada: Suspensión o solución farmacéutica que contiene cepas de microorganismos con una disminución en la capacidad patógena de los mismos pero con la retención de las mismas características inmunogénas de sus cepas salvajes. REF: David Male, Jonathan Brostoff, David Roth and Ivan Roitt. Roitt's Essential Immunology. 12th edition. Wiley-Blackwell, 2011.

Vacunación de refuerzo: La vacunación dada en un cierto intervalo de tiempo después de la vacunación primaria para mejorar la respuesta inmune e inducir la protección a largo plazo.

Vacunación primaria: Primera vacunación o la serie de vacunas administradas en un plazo predefinido, con un intervalo de menos de 6 meses entre las dosis, para inducir protección clínica. Ref: WHO Technical Report Series, No. 927, 2005, anexo 1, página 36.

CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Fecha	Usuario	Comentario
1	17/09/2021	Mary Jazmin Luengas Moreno	Se solicita modificación ya que la guía se debe ajustar a la normatividad actual y los procedimientos de evaluación al 2021. Toda vez, que la versión que se encuentra actualmente en el sistema de calidad contiene los procedimientos establecidos en el año 2015.
2	01/08/2022	Cesar Olmedo Hernandez Pacheco	Se requiere la Modificación de Guía para la solicitud de modificaciones de cambio de cepa para vacunas estacionales. ASS-RSA-GU048 (Versión 01) en el Sistema Integrado INTEGRA. La solicitud de modificación se generó posterior a la revisión y actualización de aspectos técnicos y ajustes al formato CTD THE COMMON TECHNICAL DOCUMENT FOR THE REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE: QUALITY - M4Q(R1). Se hace necesaria la modificación de la Guía para la solicitud de modificaciones de cambio de cepa para vacunas estacionales. ASS-RSA-GU048 (Versión 01) ; toda vez que realizado el proceso de revisión de dicho documento se evidenció la necesidad de ajustar los siguientes aspectos: Actualización del glosario para alineación con la guía de vacunas

ASS-RSA-GU048-GUÍA PARA SOLICITUD DE
MODIFICACIONES DE CAMBIO DE CEPA PARA
VACUNAS ESTACIONALES

Código ASS-RSA-GU48
Versión 3
Tipo Guía
Implementación 31/12/2024
Alcance Invima
Nivel de confidencialidad Público

			y el nuevo procedimiento que incluye la evaluación de información de seguridad, actualización del proceso en relación con la solicitud de priorización por riesgo de desabastecimiento y la evaluación por parte del Grupo de Farmacovigilancia, ajuste de requisitos de acuerdo a guías internacionales y la normatividad nacional y alineación de los requisitos al formato CTD, incluyendo breve descripción de cada sección requerida para el estudio y la inclusión de requisitos del módulo de seguridad a ser evaluados por el Grupo de Farmacovigilancia.
3	16/12/2024	Mary Jazmin Luengas Moreno	Se solicita nueva versión para incluir la modificación de actualización antigénica de vacunas COVID 19, conforme a las recomendaciones establecidas por la OMS y de acuerdo con la variante circulante en Colombia. Se solicita cambiar el nombre del documento para que se mantenga como modificaciones a vacunas de manera general.

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
Lina Marcela Sanabria Becerra Contratista Fecha de elaboración: 16/12/2024	Gloria Cecilia Peñuela Sanchez Profesional Especializado Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Biológicos Andrey Forero Espinosa Coordinador Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos Jaime Tabares Rios Profesional Universitario Grupo de Gestión y Mejoramiento Organizacional William Saza Londoño Coordinador Grupo de Farmacovigilancia Fecha de revisión: 24/12/2024	Sandra Maria Montoya Escobar Director de Medicamentos y Productos Biológicos Fecha de aprobación: 31/12/2024

Este documento ha sido visto 2 veces