

RESOLUCIÓN 1606 DE 2014

(mayo 2)

Diario Oficial No. 49.142 de 5 de mayo de 2014

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Por la cual se establecen lineamientos técnicos para la presentación de información en el control de vacunas.

EL MINISTRO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL,

en ejercicio de sus atribuciones legales, en especial, las conferidas en los numerales 42.3 del artículo 42 de la Ley 715 de 2001, 9 y 30 del artículo 2o del Decreto-ley 4107 de 2011 y en desarrollo del Título XI de la Ley 9ª de 1979, el artículo 3o del Decreto número 677 de 1995 y los artículos 129 y 130 del Decreto-ley 019 de 2012 y la Resolución número 1229 de 2013, y

CONSIDERANDO:

Que la Ley 9ª de 1979 es la norma marco de las acciones de carácter sanitario que contribuyen en la preservación, restauración y mejoramiento de las condiciones sanitarias relacionadas con la salud humana, por cuanto establece, entre otros, disposiciones generales para productos y establecimientos objetos de inspección y vigilancia, así como los procedimientos y medidas sanitarias que se debe aplicar para su control;

Que el artículo 3o del Decreto número 677 de 1995 dispone que el Ministerio de Salud, hoy Ministerio de Salud y Protección Social, debe establecer las políticas en materia sanitaria de los productos allí previstos, dentro de los cuales se encuentran los medicamentos;

Que los artículos 129 y 130 del Decreto-ley 019 de 2012, prevén que para la evaluación farmacéutica y control de calidad de los medicamentos, la autoridad competente empleará la farmacopea con la cual se concedió el registro sanitario siempre en su última edición;

Que el artículo 22 del Decreto número 677 de 1995 señala que las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia son: *“Estados Unidos de Norteamérica (USP), Británica (BP), Codex Francés, Alemana (DAB), Europea e Internacional (OMS) o la que en su momento rija para la Unión Europea. En todos los casos se aplicarán las técnicas establecidas en la edición vigente de la farmacopea respectiva”*;

Que Colombia como país miembro de la Organización Mundial de la Salud, ha suscrito compromisos orientados a acoger las políticas de esta organización que buscan proteger la salud y la vida de las personas, reduciendo las amenazas y riesgos asociados a la producción de bienes y servicios de uso y consumo humano;

Que para la regulación de medicamentos, este Ministerio ha venido adoptando diferentes lineamientos técnicos emitidos por la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud, con el propósito de buscar una armonización normativa en el contexto de los países miembros de dicha organización, de la cual hace parte Colombia;

Que la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica –Red Parf, para la producción de vacunas elaboró el documento “*Requisitos armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía para la preparación de una solicitud de registro sanitario*” que permite a las autoridades sanitarias de todos los países contar con la misma información relevante y estratégica sobre vacunas;

Que en calidad de autoridad sanitaria el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) de manera conjunta con este Ministerio, realizaron la revisión del mencionado documento, con el fin de evaluar la pertinencia de los aspectos técnicos de información allí contenidos, considerando que el país debe contar con dicha información para evaluar la calidad, seguridad y eficacia de las mismas, en especial en los procesos de fabricación e importación;

Que mediante Resolución número 1229 de 2013, el Ministerio de Salud y Protección Social estableció el modelo de inspección, vigilancia y control sanitario de los productos de uso y consumo humano, en el que se incorporaron, entre otros, aspectos relacionados, con la importancia de realizar por parte de las autoridades sanitarias, análisis de información estratégica, para la vigilancia sanitaria, con el fin de proteger la salud humana individual y colectiva en un contexto de seguridad sanitaria nacional;

Que por lo anteriormente expuesto y considerando las vacunas como medicamentos biológicos que requieren de una especial vigilancia por parte del Invima, se hace necesario adoptar lineamientos técnicos de acuerdo con directrices internacionales para la presentación de información sobre vacunas con base en el documento antes referido y con el propósito de garantizar la máxima seguridad de dichos productos, esenciales para la salud humana;

Que en consecuencia, se elaboró el documento “*Lineamientos Técnicos para la Presentación de Información en el Control de Vacunas*” contenido en el anexo técnico del presente acto, para la presentación de información en la fabricación e importación de vacunas, que fue objeto de notificación a la Organización Mundial del Comercio (OMC) mediante la signatura G/TBT/N/COL/197 del 2 de agosto de 2013, frente al cual no se presentó ninguna observación;

Que en atención a lo dispuesto en el artículo 7o de la Ley 1340 de 2009, reglamentado por el Decreto número 2897 de 2010, el Superintendente Delegado para la Protección de la Competencia de la Superintendencia de Industria y Comercio, mediante Radicado: 14-45297-3-0 del 28 de marzo de 2014, radicado en este Ministerio con el número 201442300479502 del 8 de abril de la presente anualidad, rindió concepto previo al presente proyecto de resolución, en el que concluyó que “(...) se trata de un Proyecto de Regulación de carácter eminentemente técnico y cuyo análisis no refleja preocupaciones en materia de competencia”;

En mérito de lo expuesto,

RESUELVE:

ARTÍCULO 1o. OBJETO. La presente resolución tiene por objeto establecer los lineamientos técnicos para la presentación de información para la fabricación e importación de vacunas, ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), contenidos en el anexo técnico que hace parte del presente acto administrativo.

ARTÍCULO 2o. CAMPO DE APLICACIÓN. Las disposiciones previstas en la presente resolución serán de obligatorio cumplimiento por parte de los interesados en fabricar o importar vacunas en el territorio nacional.

ARTÍCULO 3o. PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN TÉCNICA PARA EL CONTROL DE VACUNAS. El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), deberá solicitar a los interesados en fabricar o importar vacunas en el país, el cumplimiento de los requisitos para los registros sanitarios previstos en el Decreto número 677 de 1995, o la norma que la modifique, adicione o sustituya así como el cumplimiento de lo exigido en el anexo técnico que forma parte integral de la presente resolución.

ARTÍCULO 4o. INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL. Las vacunas por ser medicamentos estarán sometidas a las acciones de inspección, vigilancia y control sanitario establecidas en las disposiciones legales vigentes sobre la materia.

ARTÍCULO 5o. TRANSITORIO. Hasta tanto entre en vigencia la presente resolución, los fabricantes o importadores de vacunas, seguirán cumpliendo con los requisitos sanitarios establecidos en el Decreto número 677 de 1995 o la norma que lo modifique, adicione o sustituya, y una vez entre en vigencia, para el caso de solicitudes nuevas, renovaciones y modificaciones sustanciales de registros sanitarios, deberán cumplir además de lo allí dispuesto, los lineamientos técnicos establecidos en el anexo técnico que hace parte integral de la presente resolución.

ARTÍCULO 6o. VIGENCIA Y DEROGATORIAS. La presente resolución rige seis (6) meses después de su publicación en el *Diario Oficial* y deroga las disposiciones que le sean contrarias.

Publíquese y cúmplase.
Dada en Bogotá, D. C., a 2 de mayo de 2014.

El Ministro de Salud y Protección Social,
ALEJANDRO GAVIRIA URIBE.

ANEXO TÉCNICO. LINEAMIENTOS TÉCNICOS PARA LA PRESENTACIÓN DE INFORMACIÓN EN EL CONTROL DE VACUNAS.

Los interesados en fabricar o importar vacunas en el territorio nacional, al momento de presentar la información ante el INVIMA, deberán tener en cuenta los siguientes lineamientos.

1. INFORMACIÓN GENERAL

Con el fin de contar con la información global de la vacuna, al Invima se deberá allegar la siguiente información y documentación:

1.1 Certificado de BPM para todos los fabricantes de principio activo, granel, envasadores, producto terminado y acondicionadores, así como de todos los laboratorios que participen en el proceso de elaboración del producto terminado, conforme a la normatividad vigente.

1.2 Listado de países donde ha sido previamente registrado el producto. Corresponde al listado de los países en donde esté registrado, 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 las cuales se registró por parte de dicha autoridad reguladora.

1.3 Información del nombre genérico de la vacuna, según la denominación aceptada por la Organización Mundial de la Salud-OMS, Denominación Común Internacional, DCI, o en farmacopeas

oficiales reconocidas en el país.

1.4 Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del fabricante del (los) principio(s) activo(s). Esta misma información debe ser presentada por los demás laboratorios fabricantes que participen en el proceso de elaboración del o de (los) principio(s) activo(s) de la vacuna. Se debe declarar la concentración del (los) principio(s) activo(s).

1.5 Declaración del fabricante de la vacuna como producto farmacéutico terminado, en la que señale el(los) principio(s) activo(s) y su concentración, indicando el(los) nombres de los fabricantes de cada etapa del proceso, dirección, teléfono, fax y dirección electrónica y de los demás laboratorios fabricantes que participen en el proceso de elaboración de la vacuna.

1.6 Información del Director técnico del fabricante local como del importador, responsable de la vacuna, de acuerdo con la normatividad vigente.

1.7 Información acerca de los expertos involucrados en los estudios preclínicos, clínicos y de calidad. Deberá anexar una síntesis de sus datos académicos y experiencia laboral y declarar la relación profesional existente entre los expertos y el laboratorio fabricante.

1.8 Información (nombre y cargo) del responsable de la liberación de los lotes del producto terminado, independientemente que sea producto de fabricación local o producto importado.

1.9 Información (nombre, dirección, teléfono, fax y correo electrónico) del productor del diluyente, en los casos de vacunas liofilizadas.

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

1.11 El desarrollo de la formulación para el producto terminado, considerando la ruta de administración propuesta, las propiedades físico-químicas, microbiológicas y biológicas del producto, indicando los parámetros relevantes del desarrollo del producto.

2. PRESENTACIÓN DE RESÚMENES

Con el fin de contar con información de la vacuna, el Invima requiere de resúmenes de los datos de calidad, preclínicos y clínicos, para lo cual se adjuntará lo siguiente:

2.1 **Índice general:** Información en los aspectos de calidad, preclínicos y clínicos.

2.2 **Introducción:** Deberá contener un 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, con la siguiente información: Introducción, resumen del principio activo y resumen del producto farmacéutico terminado.

2.4 **Visión general de la parte preclínica:** Deberá presentarse una valoración integral y crítica de los resultados de la evaluación realizada de la vacuna, en estudios en animales e "in vitro" y definir las características de seguridad de la vacuna para su utilización en humanos. Los datos deberán

presentarse como resumen escrito y tabulado, según el siguiente orden: Introducción, resumen escrito de farmacología, resumen tabulado de farmacología, resumen escrito de farmacocinética (cuando proceda), resumen tabulado de farmacocinética (cuando proceda), resumen escrito de toxicología, resumen tabulado de toxicología.

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

2.6 Resumen Preclínico: Corresponde al resumen de los resultados de los estudios de farmacología, farmacocinética y toxicología realizados en animales y/o "in vitro". Deberá presentarse como un resumen objetivo, escrito y tabulado, de acuerdo al siguiente orden: 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.

2.7 Resumen Clínico: Corresponde al resumen crítico de los resultados de los aspectos clínicos, debe englobar 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.

3. INFORMACIÓN TÉCNICA (producción y calidad)

La información técnica sobre la calidad incluye aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos, para lo cual se requiere la presentación de información que debe ser adjuntada en un documento que consigne índice y contenido:

3.1 Principios activos

Para el(los) principio(s) activo(s) deberá entregarse de forma individual para cada antígeno que integre la vacuna, lo siguiente:

3.1.1 Información general, materiales de partida y materias primas

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

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

3.1.1.3 Descripción y caracterización del principio activo. Incluyendo propiedades fisicoquímicas

y actividad biológica.

3.1.1.4 Descripción general de las materias primas. Para cada material de partida de origen biológico, empleado en la obtención o extracción del principio activo, se deberá incluir un resumen sobre la seguridad viral del material, así:

a) **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;

b) **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;

c) **Huevos embrionados:** Información sobre su origen, identificación, y certificados de calidad.

3.1.1.5 Descripción general de las materias primas. Considerando aquellas materias primas empleadas en el proceso de elaboración, de las cuales no deriva directamente el principio activo, tales como medios de cultivo, suero fetal bovino, etc., deberá remitirse la 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.

3.1.2 Certificados analíticos de control de calidad avalados por el fabricante de cada uno de los principios activos.

3.1.3 Información acerca del proceso de fabricación del principio activo.

3.1.3.1 Para el fabricante(s), se indicará el nombre, dirección, y responsabilidad(es) del (de los) fabricante(s).

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

3.1.3.3 Diagrama de flujo del proceso de fabricación. Debe ilustrar todos los pasos de fabricación, incluyendo los procesos intermedios.

3.1.3.4 Para el principio activo deberá describirse el 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.

3.1.3.5 Descripción del proceso de inactivación o detoxificación. Señalar los métodos y agentes utilizados, parámetros controlados y etapa de producción en que se realizan dichos procesos para las vacunas que apliquen.

3.1.3.6 Descripción del proceso de purificación. Señalar el método utilizado, reactivos y materiales empleados, parámetros operacionales controlados y las especificaciones establecidas. Condiciones de uso y reúso de membranas y columnas cromatográficas, así como, los estudios de validación respectivos.

3.1.3.7 Descripción del proceso de conjugación. Señalar cuando aplique y/o cuando se haya realizado alguna modificación del principio activo. Considerar además, que debe incluirse la información concerniente al origen y control de calidad del material de partida empleado para la obtención de la sustancia utilizada como proteína transportadora.

3.1.3.8 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.

3.1.3.9 Procedimiento de llenado del principio activo, controles del proceso. Descripción del procedimiento para el envasado del principio activo, controles realizados al proceso, criterios de aceptación, tipo de sistema envase cierre empleado para el almacenamiento del principio activo, condiciones de almacenamiento y traslado, cuando proceda.

3.1.4 Control de los materiales: Información sobre los controles realizados a los materiales de partida como: sustancias de origen biológico, tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos de origen humano o animal y los sustratos celulares recombinantes o no.

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

3.1.6 Validación del proceso de fabricación. Descripción de cambios. Información sobre los procedimientos de validación y/o evaluación de los procedimientos de manufactura, establecimiento de pasos críticos y criterios para establecer los límites de control de los pasos críticos.

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

3.1.8 Control de calidad realizado al principio activo. Debe incluir:

- a) Especificaciones;
- b) Procedimientos analíticos;
- c) Validación de procedimientos analíticos;
- d) Resultados de consistencia y análisis de lotes;
- e) Justificación de las especificaciones.

3.1.9 Estándares o materiales de referencia. Descripción detallada de los estándares o materiales de referencia empleados y sus certificados analíticos.

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

3.1.11 Estabilidad del principio activo

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

3.1.11.2 Programa de estabilidad posterior a la aprobación del lote del principio activo. Se refiere a la continuación del estudio de estabilidad, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar.

3.1.11.3 Resultados de estudios de estabilidad del principio activo. Debe incluir los resultados completos de cada lote de principio activo evaluado durante los estudios de estabilidad.

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

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

3.2 Producto terminado

3.2.1 Descripción y composición del producto terminado. Deberá incluirse la información sobre 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, producción, controles de calidad y descripción del sistema envase cierre empleado para el diluyente.

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

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

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

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

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

3.2.2.5 Justificación fórmula cuali-cuantitativa final.

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

3.2.4 Información sobre la manufactura del producto terminado

3.2.4.1 Para el fabricante. Nombre dirección y responsabilidades de cada fabricante involucrado incluyendo laboratorios contratados, tanto para el proceso de fabricación como de control.

3.2.4.2 Fórmula del lote. Deberá suministrarse información sobre la fórmula del lote de producción industrial incluyendo un listado de todos los componentes.

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

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

3.2.4.5 Validación y/o evaluación de procesos. Remitir la 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.

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

3.2.4.7 Equipos e infraestructura. 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, y descripción de los procedimientos para evitar contaminación cruzada.

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

3.2.5 Información sobre el control de adyuvante, preservativo, estabilizantes y excipientes.

3.2.5.1 **Especificaciones.** Deberá suministrarse información de las especificaciones de todas las sustancias empleadas como auxiliares de la formulación del producto terminado diferentes al principio activo, siguiendo lo establecido en las farmacopeas oficiales vigentes o en su defecto la técnica establecida por el fabricante del excipiente.

3.2.5.2 **Procedimientos analíticos.** Descripción o referencia bibliográfica de los métodos empleados para el control de estas sustancias, siguiendo lo establecido en las farmacopeas oficiales vigentes o en su defecto la técnica establecida por el fabricante del excipiente.

3.2.5.3 **Validación de los procedimientos analíticos.** Incluir la información relacionada con los procedimientos analíticos empleados para el control de las sustancias usadas en la formulación del producto final.

3.2.5.4 **Justificación de especificaciones.** Incluir la información de las sustancias empleadas en la formulación del producto final, siguiendo lo establecido en la farmacopea oficial vigente o en su defecto la técnica establecida por el fabricante del excipiente.

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

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

3.2.6 Información acerca del control del producto terminado.

3.2.6.1 **Especificaciones.** Deberá declararse las especificaciones del producto terminado.

3.2.6.2 **Procedimientos analíticos.** Se debe allegar información sobre los procedimientos analíticos empleados para el control de calidad del producto terminado. En el caso de métodos no Farmacopéicos debe allegarse una descripción completa y detallada del método, así como los resultados de los análisis, no se aceptan las referencias bibliográficas. El Invima o quien haga sus veces, podrá requerir información adicional.

3.2.6.3 **Validación de procedimientos analíticos.** Allegar información sobre la validación de los procedimientos analíticos del producto terminado, incluyendo los datos experimentales.

3.2.6.4 **Resultados de consistencia y análisis de los lotes.** Deberá remitirse los Protocolos de Producción y Control de al menos tres (3) lotes de producto terminado y un análisis de los resultados en términos de consistencia de producción.

3.2.6.5 **Determinación y caracterización de las impurezas.** Según proceda de acuerdo a las características de la vacuna.

3.2.6.6 **Justificación de especificaciones.** Deberá suministrarse la justificación de las especificaciones propuestas para el producto terminado.

3.2.6.7 **Certificados analíticos.** Avalados por el fabricante.

3.2.6.8 **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.

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

3.2.7 Información acerca de la estabilidad del producto terminado

3.2.7.1 **Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones.** Remitir estudio de estabilidad, incluyendo el protocolo del estudio, las especificaciones, los métodos analíticos, la descripción detallada del envase y sistema de cierre del producto evaluado, las condiciones de almacenamiento (temperatura y humedad relativa ambiente), el resumen de tres (3) lotes del producto terminado elaborados a partir de tres (3) lotes diferentes de principio activo (En el caso de no poder presentar lotes diferentes de principio activo, se debe justificar), conclusiones y período de validez propuesto. Los Estudios de Estabilidad deben estar avalados por el profesional responsable del estudio y el director técnico.

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

3.2.7.3 Debe presentarse al Invima, la información correspondiente al comportamiento del producto fuera de los tiempos establecidos en el estudio de estabilidad. Debe allegarse el estudio de estabilidad natural del solvente. Para el producto reconstituido debe allegarse el respectivo estudio de estabilidad.

3.2.7.4 **Programa de estabilidad posterior a la aprobación.** Incluir información acerca del programa correspondiente. En el caso eventual de las vacunas que corresponde a programas anuales como el caso de la influenza se podrá aceptar información acerca del compromiso de continuar con los estudios de estabilidad a realizar en la etapa de comercialización del producto terminado, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar. Esta información de resultados deberá ser enviada periódicamente para la actualización de la información de estabilidad de la vacuna evaluada.

3.2.7.5 **Resultados de estudios de estabilidad.** Debe incluir información acerca de los resultados completos de cada lote evaluado durante los estudios de estabilidad.

3.2.7.6 Para el estudio de estabilidad se incorporará información sobre los sistemas envase cierre, compatibilidad, información sobre la selección de los materiales, protección contra humedad y la luz, y compatibilidad de los materiales.

3.2.7.7 Evaluación de la posible excreción del microorganismo para las vacunas atenuadas.

3.2.7.8 **Descripción de los procedimientos para garantizar la cadena de frío.** Describir

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

3.2.8 Información acerca de referencias bibliográficas de la vacuna

4. INFORMACIÓN SOBRE ESTUDIOS PRECLÍNICOS

La información sobre estudios preclínicos realizados deberá cumplir con la normatividad sanitaria vigente y deberá además contener lo siguiente:

4.1 Información Farmacológica

Con inclusión de:

4.1.1 Estudios farmacodinámicos (inmunogenicidad de la vacuna).

4.1.2 Estudios farmacodinámicos de adyuvantes (si aplica)

4.2 Información Farmacocinética

4.2.1 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.

4.3 Estudios Toxicológicos

4.3.1 Toxicología general. Se requiere presentar información sobre:

- a) Diseño del estudio y justificación del modelo animal;
- b) Especies animales utilizadas, edad y tamaño de los grupos;
- c) Dosis, ruta de administración y grupos de control;
- d) Parámetros monitoreados;
- e) Tolerancia local.

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

- a) Investigaciones inmunológicas especiales;
- b) Estudios de toxicidad en poblaciones especiales;
- c) Estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad: cuando aplique;

d) Estudios de toxicidad reproductiva. Cuando se trate de vacunas a ser administradas en mujeres embarazadas o en edad fértil.

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

4.4 Evaluación de la excreción del microorganismo, en el caso de las vacunas atenuadas

4.5 Información sobre referencias bibliográficas

5. INFORMACIÓN SOBRE ESTUDIOS CLÍNICOS DE VACUNAS

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

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

5.1 **La información relacionada con el contenido de los estudios clínicos.** Se realizará de acuerdo con lo establecido en las Resoluciones números 8430 de 1993 y 2378 de 2008 y las normas que la modifiquen, adicionen o sustituyan.

5.2 Dependiendo del tipo de vacuna, se podrá solicitar información además de los estudios clínicos de inmunogenicidad, eficacia y reactogenicidad, la evaluación de la eliminación del microorganismo (por excreción) en el caso de vacunas vivas, la interacción con otras vacunas y la interferencia con anticuerpos maternos.

5.3 En los estudios clínicos se informará sobre los adyuvantes, con la evidencia y soporte científico que justifique el uso del adyuvante, en caso de aplicar.

5.4 **Interferencias con otras vacunas.** Se debe informar sobre la no interferencia de la vacuna con otros esquemas de vacunación.

5.5 Estudios Fase IV-Plan de Farmacovigilancia (si aplica): Aprobación en otros países o según el tipo de vacuna, se solicitará el protocolo de estudios Fase IV o los resultados de los estudios ya realizados. Para vacunas nuevas deberá presentarse el plan de farmacovigilancia.

5.6 **Declaración del fabricante con la información pertinente y veraz.** Debe incluir toda la información correspondiente para la evaluación de la vacuna, tanto los resultados favorables como los desfavorables para el producto. Deberán presentar 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 otras indicaciones. Debe presentarse un documento que acredite que la información que ha sido brindada es la correspondiente a todos los estudios que fueron realizados, independientemente del resultado de los mismos.

6. INFORMACIÓN DE ETIQUETAS E INSERTOS

6.1 Etiquetas

6.1.1 Para vacunas de fabricación nacional deberá incluir la siguiente información: Nombre comercial, nombre genérico, Forma farmacéutica, concentración, potencia o título viral, contenido/volumen, volumen/dosis, número de dosis por vial (para presentación multidosis), composición, declaración de excipientes, sustrato celular, vía de administración, modo de empleo, precauciones advertencias, eventos asociados a vacunación e inmunización, uso durante el embarazo y lactancia, conservación del producto /condiciones de almacenamiento, 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), nombre del fabricante de producto terminado y nombre del acondicionador, cuando aplique.

6.1.2 Para vacunas importadas se aceptará las etiquetas, rótulos y empaques tal y como hayan sido establecidos en el país de origen. Deberán contener la siguiente información en español:

- a) Nombre y dirección del importador;
- b) Composición;
- c) Las condiciones especiales de almacenamiento, cuando el producto así lo requiera, especificando los intervalos de temperatura o la temperatura límite y las demás condiciones requeridas de acuerdo con lo establecido en las farmacopeas aceptadas;
- d) Número de registro sanitario concedido por el Invima, cuando sea del caso;
- e) Contraindicaciones precauciones y advertencias establecidas en Colombia.

6.1.3 **Inserto:** El uso del inserto es obligatorio en todas las vacunas y debe ser aprobado de acuerdo con las directrices de Invima.

6.1.4 **Información para prescribir:** Remitir la información para la prescripción de vacunas y la que va a ser distribuida entre los profesionales de la salud.

7. INFORMACIÓN ACERCA DE LA LIBERACIÓN DE LOTES DE LA VACUNA

Para las vacunas que se produzcan, distribuyan o importen, se deberá contar con la información requerida para la liberación del lote, el cual es expedido por el Invima; para tales efectos deberá presentar la siguiente documentación:

7.1 Certificado de liberación del lote expedido por la autoridad sanitaria del país fabricante de la vacuna.

7.2 Muestras de la vacuna.

7.3 Protocolo resumido de producción, con controles en proceso y a producto final.

7.4 Certificado de calidad del lote final por parte del productor.

7.5 Cantidad de dosis producidas e importadas.

7.6 El fabricante deberá proveer el(los) estándar(es), patrón(s) o material(s) de referencia, reactivos biológicos, reactivos y los protocolos necesarios para la evaluación de las vacunas, así como la capacitación en técnicas innovadoras o transferencia técnica en métodos de ensayo u otros necesarios para realizar los análisis de control de calidad respectivos cuando se requiera.

8. ASPECTOS AMBIENTALES

Se debe anexar información sobre evaluación del riesgo para el medio ambiente: Incluir una evaluación de los posibles riesgos que pueda presentar la utilización y/o eliminación de la vacuna para el medio ambiente, con la formulación de propuestas y consideración de la disposición de los desechos, de ser pertinente debe ser incluido en etiquetas e insertos.

9. MUESTRAS DE PRODUCTO

Cuando el Invima lo considere pertinente, se solicitarán muestras del producto.

10. GLOSARIO

Las definiciones descritas en este anexo técnico son tomadas del Documento Técnico No 1 “Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas y la Guía para la Preparación de una solicitud de registro sanitario”.

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

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

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

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

Lote: Conjunto de envases definitivos de vacuna acabada, cerrados herméticamente, que son homogéneos con respecto al riesgo de contaminación cruzada durante los procesos de llenado y

lío-filización. Por consiguiente todos los envases definitivos deben haber sido llenados de un solo granel final en una sola sesión de trabajo y, cuando aplique, lío-filizados en condiciones normalizadas de cámara común.

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

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

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

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

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

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

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

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