

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE CAMBIO DE CEPA PARA VACUNAS ESTACIONALES			
Código: ASS-RSA-GU048	Versión: 00	Fecha de Emisión: 01/04/2015	Página 1 de 6	

1. OBJETIVO:

Establecer el procedimiento a seguir y los requisitos para la evaluación del cambio de cepas en las vacunas estacionales.

2. ALCANCE:

La presente guía es aplicable para las vacunas de tipo estacional (influenza) que tengan registro sanitario como medicamentos avalado por INVIMA y está dirigida a los usuarios y evaluadores de las modificaciones que apliquen.

3. DEFINICIONES

Refiérase a la Guía para Solicitud de Modificaciones de Productos Biológicos [ASS-RSA-GU049](#) en caso de tener dudas con las definiciones de la presente guía.

ADJUVANTES¹: Las sustancias que están destinadas a mejorar la respuesta inmune relevante y la eficacia clínica posterior de la vacuna.

VACUNACIÓN DE REFUERZO²: 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.

VACUNA COMBINADA²: 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.

INMUNOGENICIDAD³: Capacidad de una vacuna para inducir mediada por anticuerpos y / o inmunidad mediada por células y / o la memoria inmunológica.

EVALUACIÓN NO CLÍNICA DE VACUNAS²: Todas las pruebas *in vivo* e *in vitro* realizados antes y durante el desarrollo clínico de vacunas. La toxicidad potencial de una vacuna debe determinarse no sólo antes de la iniciación de los ensayos en humanos, pero en todo el desarrollo clínico.

PLÁSMIDO³: Moléculas de ADN circular de doble cadena capaces de replicarse en células bacterianas.

POTENCIA³: 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.

EVALUACIÓN PRE-CLÍNICA DE LA VACUNA³: Todos *in vivo* e *in vitro* en la prueba lleva a cabo antes de la primera prueba de vacunas en seres humanos. Este es un requisito previo a la iniciación de la clínica ensayos e incluye la caracterización del producto, prueba de estudios de concepto / inmunogenicidad y la seguridad de los animales de prueba.

ESTUDIO DE TOXICIDAD PRECLÍNICOS³: Un estudio diseñado con el objetivo principal de demostrar la seguridad y la tolerabilidad de un producto de candidato a vacuna. El diseño del estudio de toxicidad preclínica

¹ WHO Technical Report Series, No. 927, 2005, anexo 1, página 34.

² WHO Technical Report Series, No. 927, 2005, anexo 1, página 35.

³ WHO Technical Report Series, No. 927, 2005, anexo 1, página 36.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE CAMBIO DE CEPA PARA VACUNAS ESTACIONALES			
Código: ASS-RSA-GU048	Versión: 00	Fecha de Emisión: 01/04/2015	Página 2 de 6	

deberá cumplir con los criterios descritos en la sección sobre el diseño del estudio para ser considerado favorable del ensayo clínico previsto.

VACUNACIÓN PRIMARIA³: 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.

CARACTERIZACIÓN DEL PRODUCTO³: 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.

PROTOCOLO O PLAN DE ESTUDIOS⁴: 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.

MODELO ANIMAL RELEVANTE⁴: Un animal que se desarrolla una respuesta inmune similar a la respuesta esperada en humanos después de la vacunación. Se reconoce la probabilidad en las diferencias específicas de las especies en la respuesta. Idealmente, las especies animales elegidos deben ser sensibles a la organismo patógeno o toxina bajo consideración.

SEROCONVERSIÓN⁴: Incremento predefinido en la concentración de anticuerpo, considerado que se correlaciona con la transición de la seronegativos a seropositivos, proporcionando información sobre la inmunogenicidad de una vacuna . Si hay anticuerpos preexistentes, la seroconversión se define como una transición desde un nivel bajo a un nivel predefinido definido significativamente mayor , tal como un aumento de cuatro veces en la concentración media geométrica de anticuerpos.

4. RESPONSABILIDADES

El usuario será responsable de la radicación de la información completa para acceder a la modificación y el INVIMA será el responsable de la evaluación de dicha información.

5. DOCUMENTOS DE REFERENCIA

MINISTERIO DE SALUD. Decreto 677 de 1995. [En línea]. Disponible en: <http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=9751>. Recuperado: 2 de julio de 2013.

Farmacopea Americana (USP) versión vigente

Farmacopea Europea

Farmacopea Británica

WHO Technical Report Series, No. 927, 2005 Recommendations for the production and control of influenza vaccine (inactivated)

Norma Compendial <1041> BIOLOGICS USP vigente.

⁴ WHO Technical Report Series, No. 927, 2005, anexo 1, página 37.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE CAMBIO DE CEPA PARA VACUNAS ESTACIONALES			
	Código: ASS-RSA-GU048	Versión: 00	Fecha de Emisión: 01/04/2015	Página 3 de 6

Norma Compendial <1045> BIOTECHONOLOGIC-DERIVATED ARTICLES USP vigente

Norma Compendial <1235> Vaccines for human Use

Norma Compendial <1238> Vaccines for human Use

Capítulo RECOMBINANT DNA TECHNOLOGY PRODUCTS OF 701-703 EUROPEAN PHARMACOPOEIA VOL 1. 7.0.

Norma Compendial <1046> CELL AND GENE THERAPHY PRODUCTS USP 30

Norma Compendial <1049> QUALITY OF BIOTECNOLOGIAL PRODUCTS: STABILY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS. USP 30

Norma Compendial <1050> VIRAL SAFETY EVALUATION OF BIOTEHCNOLOGY PRODUCTS DERIVED FROM CELL LINES OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN. USP 30

BLOOD-RELATED PRODUCTS páginas 3169 - 3174 BRITISH PHARMACOPOEIA 2008

Guía ICH Q5A(R1) *Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*

Guía ICH Q5B *Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells used for Production of r-DNA Derived Protein Products*

Guía ICH Q5C *Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products*

Guía ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products.

Department of Vaccines and other biologicals. OMS. Regulation of vaccines: building on existing drug regulatory authorities. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_V&B_99.10.pdf [Citado el 8 de julio de 2013]

WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series, No. 927, 2005. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%201Nonclinical.P31-63.pdf [citado el 1 de Septiembre de 2013]

6. CONTENIDO

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. 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.

Teniendo en cuenta que este tipo de modificación requiere un estudio rápido por parte del INVIMA, se acogerán oficialmente para Colombia las cepas sugeridas por la OMS, para que los titulares puedan proceder con la radicación de la información pertinente en los temas relacionados con la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas, siguiendo los lineamientos de la Red PARF, Documento técnico No. 1 Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas y Guía para la Preparación de una solicitud de Registro Sanitario y los lineamientos de la OMS: WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, según lo

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE CAMBIO DE CEPA PARA VACUNAS ESTACIONALES			
Código: ASS-RSA-GU048	Versión: 00	Fecha de Emisión: 01/04/2015	Página 4 de 6	

establecido en la Guía para la Solicitud de Concesión o Renovación de Registro Sanitario para Vacunas [ASS-RSA-GU047](#)

Toda la documentación deberá radicarse al mismo tiempo, tanto la información de seguridad y eficacia como la correspondiente a calidad, con el fin de poder realizarle un seguimiento y asegurar que la modificación seguirá los lineamientos que se indican en esta guía. Si se decide no comercializar el producto en la temporada siguiente, deberá solicitar mediante autorización la no comercialización del producto y el cambio de estado del Registro Sanitario ha Temporalmente no comercializado, antes de la fecha mencionada anteriormente.

Por su parte, el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, 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, con copia al laboratorio de Productos Biológicos, para realizar el seguimiento respectivo y no procederá la liberación de lotes para las vacunas en mención.

Los requisitos resumidos, se pueden encontrar en el Formato Solicitud de Modificaciones al Registro Sanitario de Productos Biológicos [ASS-RSA-FM075](#) hoja 26. Es necesario tener en cuenta que la información deberá radicarse teniendo en cuenta la Guía para la Presentación de Modificaciones al Registro Sanitario – SEMPB [ASS-RSA-GU043](#)

Una vez se haya evaluado la información correspondiente a Calidad por parte del grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos (DMPB), se procederá a enviar la documentación a la SEMPB, quien se pronunciará por medio de un Acta y se asignará nuevamente al Grupo de Registros Sanitarios o el Grupo de apoyo a la SEMPB, para que se emita la resolución de aprobación.

a. Adopción de cepa para Colombia

Dado que es competencia de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos (SEMPB), será este grupo quien acogerá de manera general la composición de las vacunas contra la influenza de manera general, de acuerdo con los lineamientos de la OMS, lo cual se evidenciará en una Acta, conforme a la consulta que le realice el Grupo de Registros Sanitarios.

b. Radicación del trámite de modificación

Una vez la SEMPB ha seguido los lineamientos, el interesado debe radicar la siguiente documentación, basados en la guía de solicitud de registro sanitario de vacunas:

Módulo 1: Legal

- I. Artes de material de envase y empaque conforme al decreto 677 de 1995, artículos 72 y 74. Adicionalmente los artes de la vacuna contra la influenza debe incluir:
 - a. Declaración que la vacuna ha sido preparada a partir del virus propagado en huevos de gallina embrionados o en células de mamífero.
 - b. El tipo de línea celular empleada si es el caso (por ejemplo: mono, perro, etc)
 - c. La cepa o cepas de virus de influenza presentes en la preparación
 - d. El contenido de hemaglutinina en miligramos por cepa de virus, expresada como mg de hemaglutinina por dosis.
 - e. El número de dosis, si el producto está diseñado para ser multidosis.
 - f. Estación de influenza para la cual la vacuna está diseñada.
 - g. El método usado para la inactivación del virus.
 - h. El nombre y cantidad máxima de algún antibiótico presente en la vacuna, cuando aplique.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE CAMBIO DE CEPA PARA VACUNAS ESTACIONALES			
	Código: ASS-RSA-GU048	Versión: 00	Fecha de Emisión: 01/04/2015	Página 5 de 6

- i. El nombre y concentración de cualquier preservante adicionado, cuando aplique.
 - j. El nombre y concentración de cualquier adyuvante adicionado, cuando aplique.
 - k. La temperatura recomendada durante el almacenamiento y transporte.
- II. Inserto modelo actualizado.
- III. Resumen del experto de calidad: Una declaración firmada con la información correspondiente al resumen general de la calidad sometido en el módulo 2 (Calidad) proveniente del experto encargado de la fabricación de la vacuna.

Modulo 2: Resúmenes

- I. Introducción.
- II. **2.1** Tabla de contenido.
- III. **2.2** Introducción.
- IV. **2.3** Resumen global de la calidad.
- V. **2.5** Visión general de la parte clínica.
- VI. **2.7** Resumen Clínico.

Modulo 3: Información de Calidad (Química, Farmacéutica y Biológica)

- I. **3.2.S.2** Proceso de manufactura.
- II. **3.2.S.2.3** Control de los materiales de partida: Historia de lotes semilla, nivel de pasaje, caracterización de Hemaglutinina y Neuraminidasa, Protocolos analíticos (incluyendo resultados en los lotes semilla)*.
- III. **3.2.S.2.4** Control de pasos críticos e intermedios.
- IV. **3.2.S.2.5** Validación de procesos y/o evaluación de: Granel monovalente, proceso de fabricación de cepas con los cambios específicos, validación de pasos críticos de fabricación (nuevas cepas), inactivación y eficiencia de la ruptura.
- V. **3.2.S.4.1** Especificaciones (Copia de las especificaciones aprobadas en un formato tabulado).
- VI. **3.2.S.4.2** Procedimientos analíticos.
- VII. **3.2.S.4.3** Validación de procedimientos analíticos (validación de pruebas de difusión radial simple para nuevas cepas).
- VIII. **3.2.S.4.4** Resultados de análisis de los lotes de granel monovalentes: resultados (incluyendo test para neuraminidasa) de tres lotes monovalentes de:
 - Cada lote semilla de trabajo para un nuevo lote maestro semilla de la nueva cepa.
 - Cada lote semilla de trabajo del lote previamente aprobado del lote maestro semilla donde el procedimiento de la preparación del lote semilla de trabajo es diferente del procedimiento aprobado.
- IX. **3.2.S.7** Estabilidad del principio activo del ingrediente farmacéutico activo (Pruebas de estabilidad en las sustancias activas: resultados de gránulos monovalentes donde se utilizan para mas de un año).
- X. **3.2.P.1** Composición.
- XI. **3.2.P.2.2.1** Desarrollo Farmacéutico: 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.
- XII. **3.2.P.3.2** Formula estandarizada del lote.
- XIII. **3.2.P.5.1** Especificaciones (copia de especificaciones aprobadas y ensayos de rutina de los métodos analíticos en formato tabular).
- XIV. **3.2.P.5.3** Validación de procedimientos analíticos (validación de pruebas de difusión radial simple para nuevas cepas, usando granel trivalente o ingrediente farmacéutico activo).
- XV. **3.2.P.8** Estabilidad del producto farmacéutico: Resultados iniciales.
- XVI. Informe de estabilidad de la estación anterior
 - Compromiso de estudios de estabilidad
 - Protocolo de estabilidad para el lote final, post-registro

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE CAMBIO DE CEPA PARA VACUNAS ESTACIONALES			
	Código: ASS-RSA-GU048	Versión: 00	Fecha de Emisión: 01/04/2015	Página 6 de 6

*Nota: Cuanto 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.

Módulo 4: Reporte de estudios no clínicos

- I. **4.2.1.1** Estudios farmacodinámicos (inmunogenicidad de la vacuna)
- II. **4.2.3. Toxicología**
- III. **4.2.3.1. Toxicología general**
- IV. **4.2.3.2. Toxicología especial**
- V. **4.2.3.3. Toxicidad de nuevas sustancias incorporadas a la formulación**

Módulo 5: Reporte de estudios clínicos

- I. **5.1** Índice del Módulo 5
- II. **5.2** Lista tabular de todos los estudios clínicos que se adjuntan.
- III. **5.3** Informes de estudios clínicos, de la estación anterior.
- IV. **5.3.6** Informes Estudios de eficacia y seguridad, de la estación anterior.

Nota: Los resultados de los estudios clínicos con la nueva vacuna deben ser presentados como un informe final corto, incluyendo:

- Los datos en bruto
 - Características de la población del ensayo (demografía, la comorbilidad, la medicación concomitante)
 - Tablas estandarizadas de inmunogenicidad y reactogenicidad.
 - Además, la confirmación se incluyó la vacuna que cumple con los requisitos de calidad.
- V. Copia de la radicación del PSUR a farmacovigilancia, correspondiente a la estación anterior.

Nota: Tenga en cuenta que sólo las secciones pertinentes y adecuadas de la solicitud de modificación deben presentarse. Todas las secciones no se consideraron como necesarias, sin embargo deben justificarse debidamente en la visión general/ Resumen.

Adicionalmente, el tipo de prueba serológica utilizada debe quedar claro.

7. PUNTOS DE CONTROL

Radicación del trámite

Evaluación técnico – legal: Grupo de Registros Sanitarios

Evaluación técnica: Grupo de Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos y Grupo de apoyo a la Sala

8. REGISTROS O DOCUMENTOS ASOCIADOS

Guía para la presentación de la evaluación farmacológica de nueva asociación, nueva forma farmacéutica y nueva concentración para medicamentos de síntesis – SEM [ASS-RSA-GU043](#)

Guía para la Solicitud de Concesión o Renovación de Registro Sanitario para Vacunas [ASS-RSA-GU047](#)

Guía para Solicitud de Modificaciones de Productos Biológicos [ASS-RSA-GU049](#)

Formato Solicitud de Modificaciones al Registro Sanitario de Productos Biológicos [ASS-RSA-FM075](#)

9. ANEXOS

Ninguno.