



1. OBJETIVO

Dar a conocer los parámetros que deben ser considerados para realizar la evaluación de los documentos radicados para Registro Sanitario y trámites asociados, de vacunas.

2. ALCANCE

Dirigida a los titulares y apoderados que deseen solicitar un Registro Sanitario para una vacuna nueva.

3. RESPONSABILIDADES

Esta guía es de obligatorio cumplimiento para las personas a quienes está dirigida. Debe ser conocida, aplicada y actualizada por las directivas de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

4. OBSERVACIONES Y CONSIDERACIONES SOBRE LA EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN TÉCNICA PARA VACUNAS.

A continuación se realizará una breve descripción de la información mínima que se debe evaluar basados en el 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, de la Red PARF, versión vigente*. Para la evaluación de cada uno de los temas a tratar, se seguirán los lineamientos de la OMS para cada tipo de vacunas, algunos de los cuales se relacionan en la tabla 1.

El procedimiento para la obtención del Registro Sanitario no cambiará. Primero se realiza la entrega de los documentos para la solicitud de Evaluación farmacológica (Módulos 2, 4 y 5 de la presente guía, así como los insertos y/o información para los profesionales de la salud y/o información para prescribir) de acuerdo con el documento [ASS-RSA-GU042-GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE MOLÉCULA NUEVA PARA MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS -SEMNNIMB \(ASS-RSA-GU42\)](#).

Guía para la presentación de la evaluación farmacológica de molécula nueva para medicamentos de síntesis -SEMNNIMB

Una vez se ha obtenido la aprobación de la evaluación farmacológica se continuará con la radicación de la solicitud de Registro Sanitario (Módulos 1 y 3), diligenciando el [ASS-RSA-FM076-FORMATO DE SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO O RENOVACIÓN DE VACUNAS \(ASS-RSA-FM76\)](#) que se encuentran publicados en la página web del Instituto, junto con la tarifa legal vigente.

Tenga en cuenta que el contenido de la información farmacológica debe corresponder con la información radicada para la evaluación farmacéutica (o registro sanitario), cualquier tipo de inconsistencia detectado en el trámite retrasará la obtención del registro y de no corresponder con la información entregada para la evaluación farmacológica deberá enviarse solicitud de corrección a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos (SEMPB) en donde se evaluará su pertinencia, para tomar las medidas a las que haya lugar.

Tabla 1. Bibliografía empleada para la revisión de la evaluación por tipo de vacuna

Tipo de vacuna	Nombre de la guía	Emitida por
Generalidades vacunas	Capítulo <1235> Vaccines for human Use*	USP
Generalidades vacunas	Capítulo <1238> Vaccines for human use—bacterial vaccines*	USP
Monografías de todas las vacunas	Vaccines for human use*	EP
Generalidades vacunas	Annex 1. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations WHO Technical Report, Series No. 924, 2004	OMS
	IABS Scientific Workshop on Neurovirulence Test for Live Virus Vaccines Final Report 2005	
Estabilidades de vacunas	Guidelines on stability evaluation of vaccines <u>WHO/BS/06.2049 *</u>	OMS
	Farmacopea Americana Norma Compendial <1049>*	USP
Vacuna tipo DNA recombinante	Annex 1. Guidelines for assuring the quality and non clinical safety evaluation of DNA vaccines <u>WHO Technical Report Series No 941, 2007*</u>	OMS
Vacunas con péptido sintético	Annex 1. Guidelines for the production and quality control of synthetic peptide vaccines <u>WHO Technical Report Series No 889, 1999*</u>	OMS
BCG	Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of BCG vaccines Expert committee on Biological Standardization Geneva, 17 to 21 October 2011 *	OMS
Cólera	Annex 3. Guidelines for the production and control of inactivated oral cholera vaccines WHO Technical Report, Series No. 924, 2004 *	OMS



ASS-RSA-GU047-GUÍA DE PARA SOLICITUD DE CONCESIÓN O RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO PARA VACUNAS

Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de confidencialidad

ASS-RSA-GU47
2
Guía
07/10/2024
Invima
Público

Tipo de vacuna	Nombre de la guía	Emitida por
Dengue	Annex 1. Guidelines for the production and quality control of candidate tetravalent dengue virus vaccines (live) WHO Technical Report Series, No. 932, 2006*	OMS
	Guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (live, attenuated) Proposed replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 932*	OMS
DPT	Annex 5. Recommendations for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines (Enmiendas 2003)* WHO Technical Report Series, No. 927, 2005	OMS
	WHO Working Group meetings on revision of the Manual of Laboratory Methods for testing DTP vaccines 20-21 July 2006 and 28-30 March 2007*	OMS
	Annex 6. Recommendations for whole-cell pertussis vaccine WHO Technical Report Series No 941, 2007*	OMS
	Annex 2. Requerimientos for diphteria, tetanus, pertussis and combined vaccines WHO Technical report Series No. 800, 1990*	OMS
	WHO Consultation on DT Potency Assay and Consistency, December 2002	OMS
Fiebre amarilla	Recommendations to Assure the Quality, Safety and Efficacy of Live Attenuated Yellow Fever Vaccines Proposed replacement of: TRS 872, Annex 2 and Amendment to TRS 872, Annex 2, TRS (in press) (ECBS 2008)*	OMS
	WHO Working Group on Technical Specifications for Manufacture and Evaluation of Yellow Fever Vaccines 13-14 May 2009*	OMS
Hepatitis A	Annex 3. Requerimientos for hepatitis A vaccine (inactivada) WHO Technical Report Series No. 858, 1995*	OMS
Hepatitis B	Annex 8. Requerimientos for hepatitis B vaccine prepared from plasma WHO Technical Report Series No. 771, 1998*	OMS
	Recommendations to Assure the Quality, Safety and Efficacy of Recombinant Hepatitis B Vaccines Proposed replacement of: TRS 786, Annex 2 and TRS 889 Annex 4. * WHO 2010	OMS
Influenza	Annex 2. Guidelines on regulatory preparedness for human pandemic influenza vaccines (Adopted 2007) WHO Technical Report Series No 963*	OMS
	Regulatory Preparedness for Human Pandemic Influenza Vaccines EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION WHO/BS/07.2074 2007	OMS
	Annex 5 WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines WHO Technical Report Series No 941, 2007*	OMS
	Annex 3. Recommendations for the production and control of influenza vaccine (inactivated) WHO Technical Report Series, No. 927, 2005*	OMS
	WHO recommendations to assure the quality, safety, and efficacy of influenza vaccines (human, live attenuated) for intranasal administration Expert committee on Biological Standardization Geneva, 19 to 23 October 2009*	OMS
	Generic protocol for the calibration of seasonal/pandemic influenza antigen working reagents by WHO Essential Regulatory Laboratories Expert Committee On Biological Standardization Geneva, 1721 October 2011*	OMS



ASS-RSA-GU047-GUÍA DE PARA SOLICITUD DE CONCESIÓN O RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO PARA VACUNAS

Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de confidencialidad

ASS-RSA-GU47
2
Guía
07/10/2024
Invima
Público

Tipo de vacuna	Nombre de la guía	Emitida por
Haemophilus influenzae tipo b	Recommendations for the production and control of <i>Haemophilus influenzae</i> type <i>b</i> conjugate vaccines WHO Technical Report Series No 897, 2000*	OMS
Meningocócica	Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of group A meningococcal conjugate vaccines WHO Technical Report Series No 962*	OMS
	Annex 3. Part C. Clinical evaluation of group C meningococcal conjugate vaccines (Revised 2007) WHO Technical Report Series No 963*	OMS
	Annex 3. Recommendations for the production and control of group C meningococcal conjugate vaccines (Addendum 2003) WHO Technical Report Series, No. 926, 2004*	OMS
	Recommendations for the production and control of meningococcal group C conjugate vaccines WHO Technical Report, Series No. 924, 2004*	OMS
	Requirements for meningococcal polysaccharide vaccine (Enmiendas 1999) WHO Technical Report, Series No. 904, 2002*	OMS
Neumococo	WHO Workshop on Standardization of Pneumococcal Opsonophagocytic Assay 25-26 January, 2007*	OMS
	Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines Replacement of: TRS 927, Annex 2.* Expert committee on Biological Standardization. 2009	OMS
	WHO/Health Canada Consultation on Serological Criteria for Evaluation and Licensing of New Pneumococcal Vaccines 7-8 July 2008*	OMS
Papiloma	Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus <u>Virus-like particle vaccines</u> WHO/BS/06.2050 Expert committee on Biological Standardization. 2006*	OMS
Polio	Annex 1. Recommendations for the production and control of poliomyelitis vaccine (oral) WHO Technical Report, Series No. 910, 2002*	OMS
	Annex 2. Recommendations for the production and control of poliomyelitis vaccine (inactivated) WHO Technical Report Series, No. 910, 2002*	OMS
	Recommendations for the production and control of poliomyelitis vaccine (oral) WHO Technical Report, Series No. 904, 2002*	OMS
	Annex 2. Guidelines for the safe production and quality control of inactivated poliomyelitis vaccine manufactured from wild polioviruses (Addendum, 2003, to the Recommendations for the Production and Quality Control of Poliomyelitis Vaccine (Inactivated)) WHO Technical Report Series, No. 926, 2004*	OMS
Rabia	Annex 2. Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs WHO Technical Report Series, No. 941, 2007*	OMS
	Annex 3. Requirements for rabies vaccine (inactivated) for human use produced in continuous cell lines. WHO Technical Report Series, No. 840, 1994	OMS



Tipo de vacuna	Nombre de la guía	Emitida por
	Discussion on WHO Requirements for Rabies vaccine for human use: potency assay Mayo de 2004*	OMS
	Annex 4. Requirements for rabies vaccines for human use. WHO Technical Report Series, No. 840, 1994	OMS
Rotavirus	WHO Workshop in Training Performance of Rotavirus Vaccine Potency Testing Marzo 2007*	OMS
	Annex 3. Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines (oral) WHO Technical Report Series No 941, 2007*	OMS
	WHO Consultative Group: Report of a meeting on quality, safety and efficacy specifications for live attenuated Febrero de 2005*	OMS
Sarampión, paperas, rubéola	Requirements for measles, mumps and rubella vaccines and combined vaccine (live) WHO Technical Report Series No 840, 1994*	OMS
Tifoidea	Annex 1. Requirements for Vi polysaccharide typhoid vaccine WHO Technical Report Series No 840, 1994*	OMS
	Annex 3. Requirements for Typhoid Vaccine (Live attenuated, Ty 21a, oral) WHO Technical Report Series No 840, 1994*	OMS
	Annex 4. Requirements for Typhoid vaccine WHO Technical Report Series No 840, 1994*	OMS
Varicela	Requirements for varicella vaccine (live) WHO Technical Report Series No 848, 1994*	OMS
Viruela	Recommendations for the production and quality control of smallpox vaccine, revised 2003 WHO Technical Report Series, No. 926, 2004*	OMS

*o los documentos que las modifiquen y/o reemplacen.

MÓDULO 1. INFORMACIÓN LEGAL

En este numeral deberán consignarse los documentos legales que hacen parte del soporte legal para la concesión del Registro Sanitario para una vacuna.

1.1. Formulario de solicitud

El Formato de solicitud de [ASS-RSA-FM076-FORMATO DE SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO O RENOVACIÓN DE VACUNAS \(ASS-RSA-FM76\)](#) Se encuentra publicado en la página web del Invima y el instructivo para el diligenciamiento se encuentra anexo en el formulario.

1.2. Documentos Legales

1.2.1. Documento que avale al director técnico / profesional técnico responsable del producto en Colombia: Documento otorgado por el titular de la vacuna donde indique claramente todos los datos del profesional que será responsable del producto en el país y que está facultado para efectuar las actividades regulatorias respectivas, entre ellas el registro sanitario de la vacuna, liberación de lote.

1.2.2. Autorización del Representante o Carta de Representación: Es un documento otorgado por el propietario de a vacuna donde autorice a la Empresa a representarlo y comercializar la vacuna en el país. Aplica en el caso de vacunas y sueros importados.

1.2.3. Certificado de existencia y representación legal: Documento de carácter público emitido por la cámara de comercio de la ciudad en donde se encuentre registrada una empresa (laboratorio farmacéutico, acondicionador, importador, etc), que tiene como función demostrar algunos aspectos relevantes de una sociedad comercial, tales como la antigüedad y fecha de expiración de la sociedad, su objeto social, su domicilio, número y nombre de los socios, monto del capital, nombre del representante legal, facultades que este tiene para comprometer y obligar a la sociedad etc. Este documento no deberá ser presentado al momento de la solicitud, pero la empresa si debe contar con dicho certificado al momento de la solicitud del trámite y aplica únicamente para aquellas empresas que están radicadas en Colombia quienes van a ejercer algún tipo de rol avalado en el Registro Sanitario (principalmente laboratorios acondicionadores e importadores). La revisión de este documento se realizará de forma electrónica internamente.

1.2.4. Certificado de Producto Farmacéutico (CPP): Este certificado incluye información correspondiente al cumplimiento de las BPM del laboratorio fabricante, además del nombre del producto, principio activo, fórmula cualicuantitativa, comercialización en el país de origen, entre otros aspectos. Este documento debe ser emitido en formato OMS cumpliendo con los requisitos del decreto 162 de 2004 y el decreto 426 de 2009. Si pretende avalar el cumplimiento de BPM el CPP debe provenir de un país de referencia, de acuerdo con lo establecido en el decreto 677 de 1995.



1.2.5. Certificado (s) de Buenas prácticas de Manufactura del ingrediente farmacéutico activo (IFA): El certificado de buenas prácticas de manufactura, aplica para la fabricación de principios activos que son empleados para la fabricación de vacunas que se comercializan en el país, con el objeto de comprobar que se cumplen con los requisitos mínimos necesarios para su proceso, y así asegurar que se cuenten con medicamentos de calidad al consumidor desde la obtención del ingrediente farmacéutico activo. Este certificado será necesario, siempre y cuando la planta en donde se fabrique el producto terminado sea diferente de la que fabrica el IFA. El certificado de BPM deberá cumplir con los requisitos que indicados en el decreto 549 de 2001 y 162 de 2004 o los que lo modifiquen, adicionalmente, deberá estar vigente al momento de la emisión del Registro Sanitario.

1.2.6. Certificado (s) de Buenas prácticas de Manufactura del producto terminado: El certificado de buenas prácticas de manufactura, aplica para la fabricación, envase, empaque y/o acondicionamiento de medicamentos y productos biológicos comercializados en el país, con el objeto de comprobar que se cumplen con los requisitos mínimos necesarios para su proceso, y así asegurar que se cuenten con medicamentos de calidad al consumidor. El certificado de BPM deberá cumplir con los requisitos que indicados en el decreto 549 de 2001 y 162 de 2004 o los que lo modifiquen, adicionalmente, deberá estar vigente al momento de la emisión del Registro Sanitario.

1.2.7. Certificado (s) de Buenas prácticas de Manufactura del solvente: El certificado de buenas prácticas de manufactura para la fabricación, envase, empaque y/o acondicionamiento del solvente que acompañe la vacuna que quiere comercializarse en el país, con el objeto de comprobar que se cumplen con los requisitos mínimos necesarios para su proceso, y así asegurar que se cuenten con medicamentos de calidad al consumidor. El certificado de BPM deberá cumplir con los requisitos que indicados en el decreto 549 de 2001 y 162 de 2004 o los que lo modifiquen, adicionalmente, deberá estar vigente al momento de la emisión del Registro Sanitario.

1.2.8. Certificado de marca emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio o quien haga sus veces: Es un documento que permite al titular hacer uso comercial de la misma de una manera exclusiva y evitar que terceros la usen sin su consentimiento. Debe estar vigente al momento de la solicitud.

1.2.9. Certificado de liberación de lote emitido por la Agencia Nacional Reguladora: Corresponde al certificado de liberación de lote emitido por la Autoridad Regulatoria del país de origen del producto, o por la Autoridad Regulatoria de la Región encargada de su liberación. El certificado deberá corresponder al lote de las muestras remitidas con la solicitud de registro sanitario según proceda.

1.3. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto

1.3.1. Resumen de las características del producto: Deberá remitirse una sinopsis de las características de la vacuna en evaluación.

1.3.2. Artes de material de envase y empaque, insertos: Los artes de material de empaque y envase deberán seguir los lineamientos contemplados en el decreto 677 de 1995, artículos 72 y 74. Será de uso obligatorio la inclusión del inserto. Adicionalmente y a manera de resumen se indican los aspectos que deberán contener como mínimo en la tabla 2.

Tabla 2 Requisitos para las etiquetas del material de envase, empaque e inserto para vacunas

Requisitos	Envase	Empaque	Inserto
Nombre comercial			
Denominación común internacional			
Forma farmacéutica			
Concentración, potencia o título viral			
Contenido / volumen			
Volumen por dosis			
Número de dosis por vial			
Composición			
Declaración de excipientes			
Sustrato celular			
Temperatura de almacenamiento (si el tamaño lo permite)			
Condiciones de almacenamiento adicionales (p. Ej. No congelar)			
Condiciones de conservación del producto reconstituido			
Instrucciones de preparación			
Vía de administración			
Indicaciones			
Esquema de inmunización			
Modo de empleo			
Contraindicaciones			
Precauciones			
Advertencias			



Requisitos	Envase	Empaque	Inserto
Uso durante embarazo y lactancia			
Eventos supuestamente asociados a vacunación e inmunización (ESAVI)			
Riesgo de contaminación ambiental por la manipulación			
Número de lote			
Fecha de vencimiento			
Fabricante del producto terminado			
Dirección del fabricante del producto terminado			
Acondicionador			
Dirección del acondicionador			
Nombre del titular o Importador			
Dirección del titular o Importador			
Número de registro			

Información para los profesionales de la salud, información para prescribir. Remitir la información propuesta de la vacuna, a ser distribuida a los profesionales de la salud.

1.3.3. Muestras y Protocolo resumido de producción y control de lote

1.3.3.1. Muestras del producto terminado para la evaluación analítica correspondiente. En los casos de solicitudes de registro sanitario de vacunas nuevas o cuando exista algún factor adicional que requiera que se realice un análisis previo a la obtención del registro, el Invima solicitará a través de auto que se alleguen muestras para la evaluación analítica correspondiente, así como los estándares de referencia y/o materiales empleados para el análisis, cuando sea necesario. En estos casos, el interesado deberá llevar las muestras al laboratorio con un oficio, señalando que es con el fin de dar cumplimiento al auto y una copia del certificado de análisis del lote de producto que está adjuntando. Una vez tenga el número de radicación de las muestras, podrá dar respuesta al auto como de costumbre, adjuntando una copia del certificado de radicación de muestras.

Nota: Se recomienda a los interesados mantener en stock un número de muestras determinado, para allegarlas cuando sean requeridas y en los casos de solicitudes de registro sanitario de vacunas nuevas, adelantar los trámites para el proceso de importación.

1.3.3.2. Protocolo Resumido de Producción y control de Lote. El protocolo resumido de producción debe corresponder al lote que se tiene destinado en caso de ser requerida la muestra por el Invima. El formato de este protocolo debe ser el mismo que se encuentra publicado en las Series de Informes Técnicos de la OMS para la producción y el control que varía dependiendo del tipo de vacuna. En caso de vacunas innovadoras para las cuales aún no se cuente con recomendaciones específicas de la OMS, deberá remitirse el protocolo que haya sido aprobado por la Agencia Reguladora Nacional (ARN) del país de origen, para productos importados o el protocolo propuesto para su evaluación, para vacunas de fabricación nacional.

1.4. Listado de países donde ha sido previamente registrado el producto. Corresponde al listado de los países en que al momento de realizar la solicitud de registro, la vacuna ya está registrada o en su defecto, los países en los que se está tramitando. En caso de poseer registro sanitario en otros países, anexar el resumen de las características o condiciones con que le otorgó el registro sanitario dicha Autoridad Regulatoria.

1.5. Información acerca de los expertos. Deberá enviarse declaración firmada de cada uno de los expertos encargados de la evaluación del producto desde el punto de vista de calidad, estudios no clínicos y clínicos, anexar una síntesis de sus datos académicos y experiencia laboral y declarar la relación profesional existente entre los expertos y el solicitante del registro sanitario.

1.6. Evaluación del riesgo para el medio ambiente: Incluir una evaluación de los posibles riesgos que puede representar la utilización y/o eliminación de la vacuna para el medio ambiente y se formularán las propuestas respectivas así como las indicaciones o advertencias a incluir en el etiquetado del producto.

MÓDULO 2. RESÚMENES

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 del expediente de solicitud del registro de la vacuna. Estos resúmenes deben ser elaborados y firmados por el experto responsable de la vacuna del laboratorio fabricante.

Se deberán abordar de forma objetiva los puntos decisivos de la calidad de la vacuna, los estudios no clínicos y clínicos realizados, notificar todos los datos pertinentes para la evaluación y hacer referencia a las tablas correspondientes incluidas en los módulos 3, 4 y 5. La información del módulo 2, deberá presentarse de acuerdo al siguiente orden:

2.1. ÍNDICE GENERAL

Deberá incluirse un índice general de la información científica contenida en los módulos 2 al 5 (Resúmenes, Información de Calidad, Informes No Clínicos, Informes de Estudios Clínicos).

2.2. INTRODUCCIÓN

Corresponde al resumen del tipo de vacuna, composición, mecanismo de acción inmunológica e indicación propuesta para la vacuna.



2.3. RESUMEN GLOBAL DE LA CALIDAD.

Deberá presentarse un resumen global de la calidad de la vacuna, relacionada con los aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos. Este resumen deberá referirse exclusivamente a la información, datos y justificaciones incluidas en el módulo 3 o en otros módulos del documento de registro. El formato a seguir es el siguiente:

- Introducción
- 2.3.S Resumen del Ingrediente farmacéutico activo
- 2.3.P Resumen del producto terminado

2.4. VISIÓN GENERAL DE LA PARTE NO CLÍNICA

Deberá presentarse una valoración integral y crítica de los resultados de la evaluación realizada de la vacuna, en estudios en animales e “in Vitro” y definir las características de seguridad de la vacuna para su utilización en humanos. Los datos deberán presentarse como resumen escrito y tabulado, según el siguiente orden:

- Introducción
- Tabla de contenido
 - i. Resumen escrito de farmacología
 - ii. Resumen tabulado de farmacología
 - iii. Resumen escrito de farmacocinética (cuando proceda)
 - iv. Resumen tabulado de farmacocinética (cuando proceda)
 - v. Resumen escrito de toxicología
 - vi. Resumen tabulado de toxicología

2.5. VISIÓN GENERALDE LA PARTE CLÍNICA

Deberá presentarse un análisis crítico de los resultados clínicos incluidos en el resumen clínico y en el módulo Informes de estudios Clínicos. 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
- Tabla de contenido
 - 2.5.1. Discusión detallada del desarrollo del producto
 - 2.5.2. Visión general de Inmunogenicidad
 - 2.5.3. Visión general de la Eficacia
 - 2.5.4. Visión general de la seguridad
 - 2.5.6. Conclusiones y balance riesgo beneficio
 - 2.5.7. Referencias bibliográficas

2.6. RESUMEN NO CLÍNICO

Corresponde al resumen de los resultados de los estudios de farmacología, farmacocinética y toxicología realizados en animales y/o “in Vitro”. Deberá presentarse como un resumen objetivo, escrito y tabulado, de acuerdo al siguiente orden:

- 2.6.1. Introducción
- 2.6.2. Resumen escrito de farmacología
- 2.6.3. Resumen tabulado de farmacología
- 2.6.4. Resumen escrito de farmacocinética (cuando proceda)
- 2.6.5. Resumen tabulado de farmacocinética (cuando proceda)
- 2.6.6. Resumen escrito de toxicología
- 2.6.7. Resumen tabulado de toxicología

2.7. RESUMEN CLÍNICO.

Corresponde al resumen crítico de los resultados remitidos en el módulo: Información Estudios Clínicos. Debe englobar el resumen de todos los estudios clínicos realizados. Además deberá presentarse una sinopsis de cada estudio. El resumen de la información clínica deberá seguir el siguiente orden:

- Introducción



Tabla de contenido

2.7.2. Resumen de los estudios clínicos de Inmunogenicidad

2.7.3. Resumen de los estudios clínicos de Eficacia

2.7.4. Resumen de los estudios clínicos de Seguridad

2.7.5. Referencias bibliográficas

MÓDULO 3: INFORMACIÓN REFERENTE A CALIDAD

3.1. Índice del módulo

3.2. Contenido

3.2.S Principio activo

3.2.S.1. Información general, materiales de partida y materias primas

La información contenida en este punto deberá ser remitida para cada principio activo que contenga la vacuna.

3.2.S.1.1 **Nombre o denominación del principio activo**, conforme a la monografía de la farmacopea que corresponda.

3.2.S.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.

3.2.S.1.3 **Especificaciones del principio activo**, deberá incluir propiedades fisicoquímicas y actividad biológica.

3.2.S.1.2 **Descripción general de las materias primas**. Para cada material de partida de origen biológico, empleados en la obtención o extracción del principio activo, se deberá incluir un resumen tabulado de la información relacionada a continuación y sobre la seguridad viral del material.

1. 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.

2. Sistema 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.

3. Huevos embrionados: información sobre su origen, identificación y certificados de calidad (tanto del galpón como de los huevos).

2.

- Materias primas de origen animal además de informar sobre fabricantes (s), certificados de calidad y controles realizados, deberá describir el origen, criterios de selección, transporte y conservación y remitir el certificado de disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con la Encefalopatía Espongiforme Animal.

3.2.S.1.5 **Descripción general de las materias primas**, considerando aquellas materias primas empeladas en el proceso de elaboración, de las cuales no deriva directamente el principio activo deberá remitirse información sobre: Fabricantes, certificados de calidad, controles realizados.

3.2.S.1.6 **Certificados analíticos avalados por el fabricante y el solicitante del registro**

3.2.S.2. **Proceso de fabricación del principio activo (incluir la siguiente información por cada fabricante).**

3.2.S.2.1. **Fabricante(s), dirección y responsabilidades**

3.2.S.2.2. **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.

- Diagrama de flujo del proceso de fabricación. Debe ilustrar todos los pasos de fabricación, incluyendo los procesos intermedios.
- Descripción del sistema de identificación de lotes. Definición de lote en cada etapa del proceso e incluso cuando se realicen mezclas. Además remitir la información correspondiente a la escala de fabricación y tamaño de los lotes.
- 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.
- Descripción del proceso de purificación. Señalar el método utilizado, reactivos y materiales empleados, parámetros operacionales controlados y las especificaciones establecidas. Condiciones de uso y re-uso de membranas y columnas cromatográficas, así como, los estudios de validación respectivos.
- Descripción de proceso de conjugación (cuando aplique). 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 empleada como proteína transportadora.
- Estabilización del principio activo. Descripción de los pasos realizados para lograr la estabilización del principio activo, como por ejemplo, añadido de estabilizantes u otros procedimientos, cuando aplique.
- Reproceso. Descripción de los procedimientos establecidos para el reprocesamiento del principio activo o cualquier producto intermedio, criterios y justificación empleados.
- 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.

3.2.S.2.3 **Control de los materiales**

3.2.S.2.4. **Identificación de los 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.

3.2.S.2.5. **Validación del proceso de fabricación**. Informe de la validación del proceso que contenga la descripción de cambios, información sobre los procedimientos de validación y/o evaluación de los procedimientos de manufactura, incluyendo el reprocesamiento, establecimiento de pasos críticos y criterios para establecer los límites de control de los pasos críticos.

3.2.S.3 **Caracterización del principio activo**



Se deberán presentar datos que permitan determinar la estructura y características fisicoquímicas, inmunológicas y biológicas del principio activo.

3.2.S.4. Control de Calidad Realizado al principio activo

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 Resultados de consistencia y análisis de lotes

3.2.S.4.5 Justificación de especificaciones

3.2.S.5 Estándares o materiales de referencia

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

3.2.S.6 Sistema de 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.

3.2.S.7. Estabilidad del principio activo

Para soportar la estabilidad del principio activo el informe del estudio de estabilidad deberá incluir:

- Objetivo
- Denominación común internacional del principio activo
- Forma farmacéutica: Señalar el estado en que se encuentra, líquido, liofilizado
- Condiciones de almacenamiento
- Material de envase
- Fabricante del principio activo
- Lotes sometidos al estudio
- Especificaciones que determinen la estabilidad del principio activo: como mínimo apariencia, identidad, potencia, seguridad, termoestabilidad (cuando aplique), esterilidad
- Metodología analítica a emplear
- Datos resumidos tabulados
- Conclusiones
- Bibliografía

Validación de la metodología analítica empleada (en caso de ser diferente de la metodología analítica para control de calidad)

3.2.S.7.2 Programa de estabilidad posterior a la aprobación Se refiere a la continuación del estudio de estabilidad, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar.

3.2.S.7.4 Almacenamiento y condiciones de transporte del principio activo

- Demostrar que se mantienen condiciones ambientales controladas de acuerdo a los estudios de estabilidad, en el transporte del activo en granel cuando se de el caso que se necesite transportar entre plantas.
- Condiciones de Transporte del Principio Activo (cuando aplique)

3.2.S.8.Consistencia de producción del principio activo

Remitir protocolo resumido de producción y 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. P Producto terminado

3.2.P.1 Descripción y composición del producto terminado.

Deberá incluirse la descripción del producto terminado, su composición detallando cada uno de los componentes, principios activos, adyuvantes, conservantes, estabilizantes y excipiente, declarando la función de cada uno de ellos. En caso de productos liofilizados, deberá incluirse además la descripción del diluyente y del sistema de envase cierre empleado para el diluyente.

3.2.P.2 Desarrollo farmacéutico.

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

3.2.P.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.P.2.2. Producto terminado. Desarrollo de la formulación, considerando la ruta de administración propuesta. Propiedades fisico-químicas y biológicas del producto, indicando los parámetros relevantes del desarrollo del producto terminado.

3.2.P.2.3. Desarrollo del proceso de manufactura. Descripción de la selección y optimización del proceso de manufactura, particularmente de los aspectos críticos



- 3.2.P.2.4. Sistema de envase cierre, compatibilidad.** Información sobre la selección de los materiales de protección contra humedad y la luz, y compatibilidad de los materiales.
- 3.2.P.2.7. Justificación fórmula cuali-cuantitativa final.** Descripción de la razón por la cual se seleccionaron los adyuvantes, conservantes, estabilizantes y excipientes presentados en la fórmula cuali-cuantitativa
- 3.2.P.3 Manufactura del producto terminado**
- 3.2.P.3.1.Fabricante.** Nombre, dirección y responsabilidades de cada fabricante involucrado incluyendo laboratorios contratados, tanto para el proceso de fabricación como de control.
- 3.2.P.3.2. Fórmula del lote estandarizado.** Deberá suministrarse la fórmula del lote de producción industrial incluyendo un listado de todos los componentes.
- 3.2.P.3.3. 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 narración del proceso de manufactura, los procesos de control y puntos críticos identificados.
- 3.2.P.3.4. 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 cómo fueron controlados.
- 3.2.P.3.5. Validación y/o evaluación de procesos.** Remitir 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.P.3.6. Descripción del sistema de identificación de lotes.** Definición de lote en las etapas de llenado, liofilización (si aplica) y empaque.
- 3.2.P.4 Control de adyuvante, preservante, estabilizantes y excipientes**
- 3.2.P.4.1. Especificaciones.** Deberá suministrarse información de las especificaciones de todas las sustancias empleadas en la formulación del producto terminado diferentes al principio activo.
- 3.2.P.4.2. Procedimientos analíticos.** Descripción o referencia bibliográfica de los métodos empleados para el control de estas sustancias.
- 3.2.P.4.3. Validación de los procedimientos analíticos.** Incluir la información relacionada con los procedimientos analíticos empleados para el control de las sustancias empleadas en la formulación del producto final.
- 3.2.P.4.4. Justificación de especificaciones.** Deberá suministrarse la justificación de las especificaciones propuestas para las sustancias empleadas en la formulación del producto final.
- 3.2.P.4.5. 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.P.4.6. 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 la 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.P.5. Control del producto terminado**
- 3.2.P.5.1. Especificaciones.** Deberán declararse las especificaciones del producto terminado.
- 3.2.P.5.2. Procedimientos analíticos.** Información detallada sobre los procedimientos analíticos empleados para el control de calidad del producto terminado, con el fin de poderlos replicar en el laboratorio del Invima.
- 3.2.P.5.3. Validación de los procedimientos analíticos.** Información sobre la validación de los procedimientos analíticos del producto terminado, incluyendo datos experimentales.
- 3.2.P.5.4. Resultados de consistencia y análisis de lotes.** Deberá remitirse los Protocolos de Producción y Control de al menos 3 lotes de producto terminado y un análisis de los resultados en términos de consistencia de producción.
- 3.2.P.5.5. Determinación y caracterización de impurezas.** Según proceda de acuerdo al método de fabricación de la vacuna sometida a registro sanitario.
- 3.2.P.5.6. Justificación de especificaciones.** Deberá suministrarse la justificación de las especificaciones propuestas para el producto terminado.
- 3.2.P.5.7. Certificados analíticos avalados por el fabricante y el solicitante del registro.** A manera de guía, en la tabla 3 y 4, se describen las pruebas biológicas o microbiológicas y fisicoquímicas aplicadas a las vacunas más comunes.

Tabla 3. Pruebas aplicadas en el lote final de vacunas víricas, según normas descritas en la Serie de Informes Técnicos de la OMS

Vacuna	Pruebas biológicas o microbiológicas	Pruebas Fisicoquímicas
Antipoliomielítica (oral)	Identidad Potencia Termoestabilidad Esterilidad	N.A.
Antipaperas, antirrubéola, antisarampionosa y combinaciones	Identidad Potencia Termoestabilidad Esterilidad Toxicidad	Humedad residual



Vacuna	Pruebas biológicas o microbiológicas	Pruebas Fisicoquímicas
Antiamarílica	Identidad Potencia Termoestabilidad Esterilidad Toxicidad Pirógeno Proteína de huevo	Humedad residual
Antipóliomielítica (inactivada)	Identidad/potencia Esterilidad Proteínas Toxicidad	N.A.
Antihepatitis B recombinante	Identidad / potencia Esterilidad	Conservante
Pirógeno Antihepatitis A	Adyuvante Identidad / potencia Esterilidad Pirógeno	Conservante Adyuvante
Antivaricela	Identidad / potencia Esterilidad Toxicidad	Humedad Residual
Antigripal	Identidad Potencia (hemaglutinina) Esterilidad Toxicidad Endotoxina bacteriana Proteína de huevo	N.A.
Antirrábica	Identidad / potencia Termoestabilidad Esterilidad Toxicidad Inactivación viral Pirógeno Toxicidad / pirógeno	Conservante

Tabla 4. Pruebas aplicadas en un lote final de vacunas bacterianas, según normas descritas en la Serie de Informes Técnicos de la OMS

Vacuna	Pruebas biológicas o microbiológicas	Pruebas Fisicoquímicas
BCG	Identidad Micobacterias vivas Micobacterias virulentas Reactividad cutánea Termoestabilidad/ esterilidad	Humedad residual
TT, Td, DT, DPT	Identidad / potencia Esterilidad Toxicidad	Conservante Adyuvante
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Identidad / potencia Contenido de polisacárido Esterilidad Toxicidad Pirógeno	Humedad residual Conservante Adyuvante
Polisacáridos meningocócicos	Identidad Contenido de polisacárido	Humedad residual



Vacuna	Pruebas biológicas o microbiológicas	Pruebas Fisicoquímicas
	Tamaño molecular Esterilidad Toxicidad / pirógeno	

3.2.P.6 Estándares y materiales de referencia

Suministrar la información concerniente a los estándares y/o materiales de referencia empleados en las pruebas de control del producto terminado.

3.2.P.7. Sistema de envase 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.P.8. Estabilidad del producto terminado

3.2.P.8.1. Informe del estudio de estabilidad. Para la revisión de los estudios de estabilidad se realizarán siguiendo los lineamientos de la Guía ICH Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products, versión vigente, la Guía WHO/BS/06.2049 Guidelines on Stability Evaluation of Vaccines de la OMS, versión vigente, y la Farmacopea Americana Norma Compendial <1049>. Este informe deberá incluir como mínimo:

- - Objetivo
 - Denominación común internacional del principio activo
 - Forma farmacéutica
 - Presentación comercial
 - Material de envase
 - Condiciones de almacenamiento
 - Fabricante del producto terminado
 - Lotes sometidos al estudio
 - Tamaño de los lotes sometidos a estudio
 - Especificaciones que determinen la estabilidad del producto terminado: como mínimo deberá incluirse apariencia, identidad, potencia, seguridad, termoestabilidad (cuando aplique), esterilidad.
 - Metodología analítica a emplear
 - Datos resumidos tabulados
 - Conclusiones
 - Bibliografía

Nota: En caso que la presentación requiera el uso de un solvente deberá presentar estudio de estabilidad de la vacuna, del diluyente y del producto una vez reconstituido, incluyendo los requisitos mencionados en el ítem anterior.

Validación de la metodología analítica empleada (con fines de estabilidad)

3.2.P.8.2. Programa de estabilidad posterior a la aprobación Se refiere a la continuación del estudio de estabilidad, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar.

3.2.P.8.4. Almacenamiento y condiciones de transporte del producto terminado: Detallar 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 indicar los controles efectuados en cada una de las etapas, esta descripción debe estar firmada por el profesional responsable de la misma.

3.2.P.SL.1.Información relativa al solvente del producto

Si es necesario que la vacuna sea comercializada con un solvente en particular, el solvente debe hacer parte de un kit en el cual se incluye también la vacuna. En este caso el solvente deberá estar reportado dentro del CPP o CVL. Adicionalmente, deberá allegarse la información contemplada en el decreto 677 de 1995, artículos 20, 24, 30 y 31 para el solvente.

3.2.P.SL.1. Forma Farmacéutica y presentación (es) Comercial (es).

3.2.P.SL.2. Nombre del laboratorio farmacéutico fabricante.

3.2.P.SL.3. Especificaciones del producto terminado.

3.2.P.SL.4. Especificaciones del producto en proceso.

3.2.P.SL.5. Especificaciones de calidad de las materias primas.

3.2.P.SL.6. Estudios de estabilidad y periodo de vida útil del producto (acorde a parámetros internacionales aceptados como: ICH, Farmacopeas Oficiales,

3.2.P.SL.7. Resumen de la información farmacológica.

3.2.P.SL.8. Metodología de análisis del producto terminado (según farmacopeas aceptadas, Decreto 019 de 2012, Artículo 129), ó validación del método analítico (método no farmacopéico).

3.2.P.SL.9. Descripción detallada del proceso de fabricación.Fórmula del lote estandarizado de fabricación.

1. Fórmula estructural y condensada de los Principios Activos.
2. Composición o fórmula cuantitativa del producto (La fórmula debe presentarse dividida en dos partes: Principios Activos y Excipientes).
3. Composición o fórmula cuantitativa del producto (La fórmula debe presentarse dividida en dos partes: Principios Activos y Excipientes).



3.2.A Apéndices
3.2.A.1 Equipos e instalaciones.
Diagrama que ilustre el flujo de producción, incluyendo: material, personal, desechos y productos intermedios en relación con las áreas de manufactura. Información sobre las áreas adyacentes en relación con la protección y mantenimiento de la integridad de la vacuna. Deberá remitirse además información sobre todos los productos elaborados y/o manipulados en las mismas áreas que el producto sometido a registro sanitario. Descripción de los procedimientos para evitar contaminación cruzada.

Módulo 4. INFORMES NO CLÍNICOS

Los estudios no clínicos realizados deberán cumplir con los lineamientos de la OMS. *Guidelines in non-clinical evaluation of vaccines*, WHO Technical Report Series 927, 2005 o vigente a la fecha.

- 1. Índice del módulo
- 2. Informes de estudios
 - 1. Farmacología
 - 1. Estudios farmacodinámicos (inmunogenicidad de la vacuna)
 - 2. Estudios farmacodinámicos de adyuvantes (si aplica)
 - 2. Farmacocinética
 - 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.
 - 3. Toxicología
 - 1. Toxicología general. Se requiere presentar información sobre:
 - 1. Diseño del estudio y justificación del modelo animal
 - 2. Especies animales utilizadas, edad y tamaño de los grupos
 - 3. Dosis, ruta de administración y grupos de control
 - 4. Parámetros monitoreados
 - 5. Tolerancia local
 - 2. Toxicología especial (para las vacunas que procedan). Se requiere presentar información sobre:
 - Investigaciones inmunológicas especiales
 - Estudios de toxicidad en poblaciones especiales
 - Estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad: cuando aplique
 - Estudios de toxicidad reproductiva. Cuando se trate de vacunas a ser
 - 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. Consideraciones especiales
 - 1. Evaluación del posible “shedding” (excreción) del microorganismo (para las vacunas atenuadas)
- 3. Referencias bibliográficas

MÓDULOS 5. INFORMES DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Los Estudios clínicos deberán seguir los lineamientos de la de la OMS. *Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations*, WHO Technical Report Series 924, 2005, o vigente a la fecha.
Antes de iniciar los estudios clínicos es preciso tener un conocimiento profundo de la epidemiología de los patógenos o enfermedad de interés en la población de estudio. Este conocimiento permite definir estadísticamente la magnitud de la muestra requerida para realizar los estudios y ponderar la magnitud de los resultados de eficacia y seguridad.
Todos los estudios clínicos deben cumplir con los estándares internacionales de Buenas Prácticas Clínicas, los realizados en Colombia deben seguir además los lineamientos establecidos en la Resolución 2378 de 2008 y Resolución 8430 de 1993.
Para las vacunas que contienen antígenos ya conocidos y usados extensamente y por los cuales las correlaciones con protección han sido bien establecidas se deben adjuntar como mínimo los estudios de inmunogenicidad y seguridad.
En caso de vacunas estacionales deberán adjuntarse dichos estudios correspondientes a las cepas aprobadas para la estación inmediatamente anterior.

- 1. Índice del Módulo
- 2. Contenido: Informes de los estudios clínicos
 - Estudios Fase I.
 - Estudios Fase II.
 - Estudios Fase III. Los estudios clínicos fase III, deberán ser realizados empleando al menos tres (3) lotes a escala industrial o escala de producción que se usará rutinariamente en la mayoría de los países.
 - Consideraciones especiales. Dependiendo del tipo de vacuna, podrán requerirse además de los estudios clínicos de inmunogenicidad, eficacia y reactogenicidad, la evaluación de la eliminación del microorganismo (shedding) en el caso de vacunas vivas, la interacción con otras vacunas y la interferencia con anticuerpos maternos.
 - Adyuvantes. Evidencia y soporte científico que justifique el uso del adyuvante, cuando aplique.



ASS-RSA-GU047-GUÍA DE PARA SOLICITUD DE CONCESIÓN O RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO PARA VACUNAS

Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de confidencialidad

ASS-RSA-GU47
2
Guía
07/10/2024
Invima
Público

- En el caso de vacunas elaboradas por nuevos productores y vacunas combinadas. Deberán remitir la información correspondiente a estudio puente realizado para asegurar la no-inferioridad de la vacuna en evaluación con respecto a la vacuna de referencia, avalando la inmunogenicidad, reactogenicidad, seguridad y eficacia cuando aplique.
- Interferencias con otras vacunas

3. Reportes de Estudios Clínicos
6. Estudios Fase IV – Plan de Farmacovigilancia. De acuerdo al tipo de solicitud de registro sanitario, aprobación en otros países o según el tipo de vacuna, se solicitará el protocolo de estudios Fase IV o los resultados de estudios ya realizados. Para vacunas nuevas deberá presentarse el Plan de Farmacovigilancia.

4. Referencias bibliográficas

6. PUNTOS DE CONTROL

Radicación del trámite
Evaluación Farmacológica
Evaluación Farmacéutica

7. REGISTROS O DOCUMENTOS ASOCIADOS

ASS-RSA-GU042-GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE MOLÉCULA NUEVA PARA MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS -SEMNNIMB (ASS-RSA-GU42), ASS-RSA-FM076-FORMATO DE SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO O RENOVACIÓN DE VACUNAS (ASS-RSA-FM76))

8. ANEXOS

Ninguno.

ADJUNTOS INTERNOS

ASS-RSA-GU042-GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE MOLÉCULA NUEVA PARA MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS -SEMNNIMB (ASS-RSA-GU42)
ASS-RSA-GU048-GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE CAMBIO DE CEPa PARA VACUNAS ESTACIONALES (ASS-RSA-GU48)
ASS-RSA-GU063-GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA PARA MEDICAMENTO BIOLÓGICO (ASS-RSA-GU63)
ASS-RSA-IN022-INSTRUCTIVO PARA LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE MOLÉCULA NUEVA, NUEVA ASOCIACIÓN, NUEVA FORMA FARMACÉUTICA Y NUEVA CONCENTRACIÓN (ASS-RSA-IN22)
ASS-RSA-FM014-FORMATO PARA INFORME DE EVALUACIÓN TECNICA REGISTRO SANITARIO PRODUCTOS BIOLÓGICOS - GRISES (ASS-RSA-FM14)
ASS-RSA-FM076-FORMATO DE SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO O RENOVACIÓN DE VACUNAS (ASS-RSA-FM76)

DEFINICIONES

Agente adventicio : Cualquier organismo o material que acompañe a un organismo y que se encuentre presente en forma casual o accidental.Ref: CHAVEZ, María. Glosario de biotecnología. Universidad Autónoma de Aguascalientes. Primera edición. 2006. Página 16

Banco de células de trabajo : Cultivo de células derivado de un banco de células maestro que son destinados a la preparación de os cultivos de producción. El banco maestro es usualmente almacenado a ? 70°C o temperaturas inferiores. Algunos países lo conocen como banco primario. REF: 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.

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.Ref: MINISTERIO DE SALUD. Decreto 1782 de 2014. [En línea] http:// https://www.invima.gov.co/images/pdf/noHYPERLINK "https://www.invima.gov.co/images/pdf/normatividad/medicamentos/decretos/DECRETO%201782%20DEL%2018%20DE%20SEPTIEMBRE%20DE%202014.pdf"rmatividad/medicamentos/decretos/DECRETO%201782%20DEL%2018%20DE%20SEPTIEMBRE%20DE%202014.pdf

Buenas prácticas de manufactura (BPM) : Conjunto de procedimientos y prácticas destinadas a garantizar la producción uniforme y controlada de lotes de productos farmacéuticos, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a las mismas y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. También conocida como Prácticas Adecuadas de fabricación (PAF) o Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). Ref: RED PARF-OPS. Requisitos Armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía para la preparación de una solicitud de Registros Sanitarios. Son los principios básicos y prácticas generales de higiene en la manipulación, procesamiento, preparación, elaboración, envasado, almacenamiento, transporte y distribución de alimentos para el consumo humano, con el objeto de garantizar que los productos se fabriquen en condiciones sanitarias adecuadas y se disminuyan los riesgos inherentes a la producción. Son las normas, procesos y procedimientos de carácter técnico que aseguran la calidad de las bebidas alcohólicas en su fabricación, elaboración, hidratación y envase.

Desarrollo del producto : Se corresponde con todos los estudios realizados para demostrar que la dosis, la formulación, el proceso de fabricación y el sistema de cierre, así como los atributos microbiológicos son apropiados para el objetivo propuesto.Ref: MINISTERIO DE SALUD. Decreto 1782 de 2014. [En línea] http:// https://www.invima.gov.co/images/pdf/noHYPERLINK "https://www.invima.gov.co/images/pdf/normatividad/medicamentos/decretos/DECRETO%201782%20DEL%2018%20DE%20SEPTIEMBRE%20DE%202014.pdf"rmatividad/medicamentos/decretos/DECRETO%201782%20DEL%2018%20DE%20SEPTIEMBRE%20DE%202014.pdf

Forma farmacéutica : 1. Forma o estado físico en la cual se prepara un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo. REF: MINISTERIO DE SALUD. Decreto 1782 de 2014. 2. La disposición individualizada a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Es la presentación final de un producto, definida de acuerdo a su forma farmacéutica y grado de esterilidad. REF: Resolución 1403 de 2007. Capítulo I numeral 2 Definiciones. 3. Forma o estado físico en la cual se prepara un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo. Ref: RED PARF-OPS. Requisitos Armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía para la preparación de una solicitud de Registros Sanitarios. 4. Es la forma de preparación de un producto farmacéutico con el fin de posibilitar su administración. Las diferentes formas farmacéuticas son: sólido, semisólido, líquido y gaseoso.

Ingrediente farmacéutico 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.Ref: RED PARF-OPS. Requisitos Armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía para la preparación de una solicitud de Registros Sanitarios.

Lote : Cantidad determinada de unidades de un alimento de características similares fabricadas o producidas en condiciones esencialmente iguales que se identifican por tener el mismo código o clave de producción. Ref: Artículo 3 de la Resolución 5109 de 2005. Una cantidad definida de materia prima, material de envasado, o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sublotés, que más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo. Ref: ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, Serie de Informes Técnicos N°. 823 Informe 32, Anexo 1: Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos, Suiza, 1992, glosario páginas 18-23. Conjunto de envases definitivos de Producto Biológico, cerrados herméticamente, que son homogéneos con respecto al riesgo de contaminación cruzada durante los procesos de llenado y liofilización. Por consiguiente todos los envases definitivos deben haber sido llenados de un solo granel final en una sola sesión de trabajo y, cuando aplique, liofilizados en condiciones normalizadas de cámara común. Ref: MINISTERIO DE SALUD. Decreto 1782 de 2014. Conjunto de envases definitivos de vacuna acabada, cerrados herméticamente, que son homogéneos con respecto al riesgo de contaminación cruzada durante los procesos de llenado y liofilización. Por consiguiente todos los envases definitivos deben haber sido llenados de un solo granel final en una sola sesión de trabajo y, cuando aplique, liofilizados en condiciones normalizadas de cámara común.Ref: RED PARF-OPS. Requisitos Armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía para la preparación de una solicitud de Registros Sanitarios. Un conjunto de unidades de producto del cual se debe



ASS-RSA-GU047-GUÍA DE PARA SOLICITUD DE CONCESIÓN O RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO PARA VACUNAS

Código	ASS-RSA-GU47
Versión	2
Tipo	Guía
Implementación	07/10/2024
Alcance	Invima
Nivel de confidencialidad	Público

extraer una muestra para inspección con el fin de determinar la conformidad con los criterios de aceptabilidad, y que puede diferir de otro tipo de conjunto de unidades designados como lote para otros fines. Cada lote, en la medida de lo posible, consistirá de unidades de producto de un solo tipo, grado, clase, tamaño y composición, producidas comercialmente en las mismas condiciones y en el mismo período.

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 diseños celulares biotecnológicos como sustratos celulares recombinantes o no.Ref: MINISTERIO DE SALUD. Decreto 1782 de 2014. [En línea] [http://https://www.invima.gov.co/images/pdf/noHYPERLINK "https://www.invima.gov.co/images/pdf/normatividad/medicamentos/decretos/DECRETO%201782%20DEL%2018%20DE%20SEPTIEMBRE%20DE%202014.pdf"](http://https://www.invima.gov.co/images/pdf/noHYPERLINK%20https://www.invima.gov.co/images/pdf/normatividad/medicamentos/decretos/DECRETO%201782%20DEL%2018%20DE%20SEPTIEMBRE%20DE%202014.pdf)

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.Ref: RED PARF-OPS. Requisitos Armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía para la preparación de una solicitud de Registros Sanitarios.

Producto terminado : Forma farmacéutica final que paso por todos los estadios de fabricación incluyendo el acondicionamiento en el envase final.Ref: RED PARF-OPS. Requisitos Armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía para la preparación de una solicitud de Registros Sanitarios. Fármaco o principio activo que ha cumplido con todas sus etapas de fabricación.

Proteína transportadora o acarreadora (carrier) : Es una proteína, usada principalmente en las vacunas conjugadas, a la cual se une el antígeno de polisacárido con el fin de mejorar la magnitud y modificar el tipo de la respuesta inmunitaria.Ref: RED PARF-OPS. Requisitos Armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía para la preparación de una solicitud de Registros Sanitarios.

Vacuna : Producto biológico complejo y heterogéneo que contiene sustancias antigénicas capaces de inducir inmunidad específica, activa y protectora contra el agente infeccioso, toxinas u otros tipos de antígenos. 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 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.

Vacunas biotecnológicas : Suspensión o solución farmacéutica que contiene antígenos obtenidos por técnicas de DNA recombinante u otros métodos relacionados. Dichos antígenos son similares a los encontrados naturalmente en los microorganismos patógenos. Ref: David Male, Jonathan Brostoff, David Roth and Ivan Roitt. Roitt’s Essential Immunology. 12th edition. Wiley-Blackwell, 2011.

Vacunas con antígenos purificados : Suspensión o solución farmacéutica que contienen antígenos extraídos y/o purificados de los microorganismos patógenos. REF: David Male, Jonathan Brostoff, David Roth and Ivan Roitt. Roitt’s Essential Immunology. 12th edition. Wiley-Blackwell, 2011.

Vacunas toxoides : Preparaciones obtenidas a partir de toxinas bacterianas inactivadas. Generalmente se utiliza el formol (c.a. 38% de formaldehído en H2O). Los toxoides son muy efectivos en la prevención de la difteria (Corynebacterium diphtheriae) y el tétanos (Clostridium tetani).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.

Validación : 1.Para DMPB: 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.ref: RED PARF-OPS. Requisitos Armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía para la preparación de una solicitud de Registros Sanitarios. Es una confirmación, a través de la provisión de evidencia objetiva, de que los requisitos para uso o aplicación específica prevista se han cumplido. La evidencia objetiva necesaria para una validación es el resultado de una prueba u otra forma de determinación, como realizar cálculos alternativos o revisando documentos. La palabra ""validada"" se utiliza para designar el estado correspondiente. El uso de las condiciones para la validación puede ser reales o simuladas. Evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos. . 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 biocomparabilidad y Farmacovigilancia, México, D.F., páginas 4-7. 2. Acción conducente a establecer y demostrar que un proceso, procedimiento, instrumento, aparato o equipo, etc. cumple con los requisitos para su utilización o aplicación específica prevista. 3.Para Estadística: Es una confirmación, a través de la provisión de evidencia objetiva, de que los requisitos para uso o aplicación específica prevista se han cumplido. La evidencia objetiva necesaria para una validación es el resultado de una prueba u otra forma de determinación, como realizar cálculos alternativos o revisando documentos. La palabra "validada" se utiliza para designar el estado correspondiente. El uso de las condiciones para la validación puede ser reales o simuladas.

Vida útil : Es el intervalo de tiempo durante el cual se espera que un medicamento o un dispositivo médico, en condiciones de almacenamiento correctas, satisfaga las especificaciones de calidad establecidas. Se emplea para establecer su fecha de expiración. 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.

CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Fecha	Usuario	Comentario
2	07/10/2024	Mary Jazmin Luengas Moreno	se solicita nueva versión, de acuerdo con el Procedimiento de Creación, Actualización y Control de la Información Documentada (SGI-PSI-PR001), los documentos del SGI deben ser revisados cada 48 meses. En la revisión actual, tras evaluar los criterios técnicos vigentes, se determinó la necesidad de ajustar y precisar el contenido del documento. Además, se han realizado actualizaciones para cumplir con algunos requisitos de la Herramienta GBT, con énfasis en las Buenas Prácticas de Revisión.

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
Marlene Gamboa Estrada Profesional Universitario Grupo de Publicidad de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos Fecha de elaboración: 27/09/2024	Jaime Tabares Rios Profesional Universitario Grupo de Gestión y Mejoramiento Organizacional Andrey Forero Espinosa Coordinador Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos Fecha de revisión: 02/10/2024	Sandra Maria Montoya Escobar Director de Medicamentos y Productos Biológicos Fecha de aprobación: 07/10/2024

Este documento ha sido visto 51 veces