

## GUÍA PARA LA EVALUACION DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS SOLICITUDES DE INSCRIPCION DE VACUNA EN EL REM

---



---

**GUÍA PARA LA EVALUACION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS  
SOLICITUDES DE INSCRIPCION DE VACUNA EN EL REM**

*Serie de Publicaciones Especiales ANMAT- PE008*  
Buenos Aires- Año 2014-

**Dirección**

**Administrador Nacional**

**Dr. Carlos A. Chiale**

**Autores**

**Dra. Marian Villa**

**Bioq. Marina Rossi**

**Bioq. Patricia Aprea**

---

## I- OBJETIVO

El propósito de esta Guía es establecer pautas, documentación y requisitos a tener en cuenta para la evaluación de solicitudes de registro de vacunas de uso humano.

## II- INTRODUCCIÓN

La responsabilidad de la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas es del fabricante en primer lugar y las Autoridades Nacionales de Regulación (ANR) de cada país deben establecer los procedimientos para asegurar que los productos y los fabricantes cumplen con los criterios establecidos.

Las vacunas son medicamentos de origen biológico con cierta variabilidad intrínseca, se caracterizan por procesos de fabricación complejos y por ser administradas masivamente a poblaciones de niños, adolescentes y adultos sanos. Su calidad no puede ser evaluada sólo por ensayos del producto final, se recomienda a las ANR establecer un sistema de reglamentación específico para este tipo de medicamento.

Las ANRs tienen dentro de sus funciones básicas evaluar la calidad, eficacia y seguridad de las vacunas, que conlleva a la autorización de su uso, distribución y comercialización en el mercado, lo que implica otorgar un registro sanitario y la autorización de comercialización.

Para efectuar el proceso de registro de una vacuna, las ANRs deberán establecer los requisitos que deben cumplir los solicitantes. Estos requisitos constituyen la información necesaria que conforme el expediente de registro, muestre evidencias de que la vacuna ha pasado las fases de investigación, desarrollo, producción y control de calidad, así como también los estudios clínicos, que avalen la calidad, seguridad y eficacia requerida para su uso en humanos.

Otro aspecto importante a considerar durante el proceso de evaluación de una vacuna es que el establecimiento fabricante debe cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). La ANR debe contar con una base legal y reglamentaria sólida, que permita ejercer sus funciones con independencia, transparencia y autoridad, por lo que su personal debe estar capacitado y poseer la experiencia necesaria para la evaluación.

La Disposición 705/05 establece los requisitos que deben cumplimentar los solicitantes que pretenden inscribir en el registro REM de la ANMAT las vacunas de uso humano. Resulta necesario que dichos requisitos sean evaluados en forma consistente considerando para ello que, además de la propia normativa sea tenido en cuenta el

---

documento preparado por 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 durante el proceso de evaluación.

### III- AMBITO DE APLICACION

La Disposición 705/11 y el documento técnico de 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 aplican a todas las vacunas preventivas de uso humano cuya inscripción al registro de A.N.M.A.T sea solicitada.

---

## INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA – LEGAL

Verificar

1.1 Índice (Módulos 1 al 5). Presentación del índice de la información contenida en cada módulo.

1.2 Formulario de solicitud.

1.2.1 Nombre comercial de la vacuna. Corresponde al nombre con que se comercializará la vacuna.

1.2.2 Nombre genérico de la vacuna. Según la denominación aceptada por la Organización Mundial de la Salud, denominación común internacional o en Farmacopeas Argentina o Farmacopeas reconocidas

1.2.3 Concentración. Concentración de principio(s) activo(s) contenido(s) en la vacuna.

1.2.4 Forma Farmacéutica. Forma farmacéutica de la vacuna, por ejemplo: solución inyectable, polvo liofilizado para suspensión inyectable.

1.2.5 Director Técnico/Responsable Sanitario. Profesional responsable del producto en Argentina. Nombre, dirección, teléfono, fax, E-mail, matrícula profesional

1.2.6 Representante Legal en el país. Empresa de Representante del producto responsable de su comercialización en el país. Nombre completo, dirección, teléfono, fax, E-mail.

1.2.7 Titular de la vacuna a nivel internacional. Nombre completo del titular de la vacuna, datos de la institución (dirección, teléfono, fax y E-mail).

1.2.8 Fabricante del (los) principio(s) activo(s). Nombre(s), dirección, teléfono, fax, E-mail, del (los) laboratorio(s) fabricante(s) del (los) principio(s) activo(s) que contiene la vacuna.

1.2.9 Fabricante del producto terminado. Nombre(s), datos de la institución (dirección, teléfono, fax, E-mail del (los) laboratorio(s) que fabrican el producto final.

1.2.10 Otros Laboratorios que participen en el proceso de fabricación. En el caso de que alguna parte del proceso sea realizada en otro laboratorio, nombre, dirección, teléfono, fax, E-mail. Para vacunas liofilizadas nombre, dirección, teléfono, fax, E-mail del productor del diluyente.

1.2.11 Responsable de la liberación de lotes de producto terminado. Nombre y cargo de la persona responsable de liberar los lotes de la vacuna.

- 
- 1.2.12 Presentación comercial de la vacuna. Presentación de la vacuna a comercializar. Unidosis o multidosis y si será distribuida en empaque unitario o de varias unidades en el mismo empaque y si contiene algún accesorio adicional, ejemplo dispositivo de transferencia.
- 1.2.13 Vía de administración. Vía de administración indicada para la vacuna.
- 1.2.14 Condiciones de almacenamiento o conservación. Temperatura de conservación para la vacuna, así como cualquier otro aspecto que se considere necesario, como, por ejemplo: protéjase de la luz, no congelar.
- 1.2.15 Formula cuali-cuantitativa por unidad de dosis.
- 1.2.16 Documentos legales del producto. La información legal debe estar debidamente certificada y autenticada y traducida por traductor público. Puede ser presentada durante el proceso de evaluación, no constituyendo limite al momento de la presentación del expediente de registro.
- Disposición de designación del director técnico / profesional técnico responsable del producto.
  - Autorización del Representante o Carta de Representación. Documento otorgado por el titular de la vacuna mediante el cual autoriza a la Empresa a representarlo y comercializar la vacuna en el país.
  - Certificado de Producto Farmacéutico (CPF). Requerido en el caso de vacunas importadas. Este Certificado debe incluir información correspondiente al cumplimiento de las BPM del laboratorio fabricante. En caso de presentar Certificado de Libre Venta (CLV) deberá presentarse además Certificado de BPF.
  - Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Información que avala el cumplimiento de las BPM de todos los laboratorios que participan en el proceso de producción de la vacuna. Por ejemplo, fabricantes de principio(s) activo(s), fabricante del diluyente, laboratorio acondicionador del producto terminado, responsable del etiquetado y estuchado, o que participe en cualquier otra etapa del proceso. Es importante que este Certificado indique para qué procedimientos está autorizado el establecimiento.
  - Declaración del fabricante de incluir toda la información pertinente y veraz. Debe incluir toda la información pertinente para la evaluación de la vacuna, ya sea aquella que resulte favorable o desfavorable para el producto. Datos pertinentes acerca de todas las pruebas o ensayos toxicológicos y/o clínicos incompletos o abandonados, relativos a la vacuna y/o ensayos completos relacionados con indicaciones no cubiertas por la solicitud. Debe presentarse un documento que acredite que la información que ha sido brindada es la información correspondiente a todos los estudios que fueron realizados, independientemente del resultado de los mismos.
-

---

## 1.3 Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto

1.3.1 Resumen de las Características del producto. Resumen de las características de la vacuna en evaluación.

1.3.2 Rótulos, prospectos e Información para profesionales de la salud. Texto propuesto para el acondicionamiento del envase primario, envase secundario o embalaje exterior, así como el prospecto:

1.3.2.1 Rótulo del envase primario. Proyecto de rótulo para el envase primario o contenedor de la vacuna, el cual debe tener como mínimo la siguiente información:

- Nombre comercial
- Nombre genérico
- Forma Farmacéutica
- Concentración, potencia o título viral.
- Contenido/volumen
- Volumen/dosis
- Número de dosis por vial (para presentación multidosis)
- Vía de administración
- Temperatura de almacenamiento (si el tamaño del envase lo permite)
- Advertencias
- Número de Lote
- Fecha de vencimiento
- Fabricante
- Número de registro

1.3.2.2 Rótulo del envase secundario. Texto del rótulo propuesto para el envase secundario (empaquete que protege al envase que contiene la vacuna), el cual debe tener como mínimo la información indicada a continuación:

- Nombre comercial
- Nombre genérico
- Forma farmacéutica
- Concentración, potencia o título viral
- Contenido/ volumen
- Volumen/dosis
- Número de dosis por vial (para presentación multidosis)
- Composición
- Declaración de excipientes



- 
- Conservación del producto
  - Vía de administración
  - Instrucciones de preparación
  - Modo de empleo
  - Advertencias
  - Distintivos de identificación, de aplicar como por ejemplo, banda de color amarillo para productos de uso pediátrico
  - Número de lote
  - Fecha de vencimiento
  - Nombre del Fabricante de producto terminado y dirección
  - Nombre del Acondicionador y dirección
  - Nombre del Titular, Representante o Distribuidor y dirección
  - Nombre del Profesional Responsable
  - Número de registro

1.3.2.3 Prospecto. Texto propuesto para el prospecto inserto de la vacuna, el cual debe contener como mínimo la información indicada a continuación.

- Nombre comercial
- Nombre genérico
- Forma farmacéutica
- Concentración, potencia o título viral
- Contenido/ volumen
- Volumen/dosis
- Número de dosis por vial (para presentación multidosis)
- Composición
- Declaración de excipientes
- Sustrato celular
- Vía de administración
- Indicaciones
- Esquema de inmunización
- Modo de empleo
- Precauciones
- Advertencias
- Eventos supuestamente asociados a vacunación e inmunización.
- Contraindicaciones
- Uso durante el embarazo y lactancia

- 
- Conservación del producto / condiciones de almacenamiento
  - Nombre del Fabricante de producto terminado y dirección
  - Nombre del Acondicionador y dirección
- 1.3.2.4 Empaque final de comercialización. Proyectos del empaque primario y secundario de la vacuna, incluyendo prospecto y accesorios. Esto con la finalidad de contar con una representación de la vacuna, incluyendo los accesorios en caso de que proceda y verificar su correspondencia con lo descrito en las características de la vacuna en evaluación.
- 1.3.2.5 Información para los profesionales de la salud información para prescripción en la modalidad amplia y reducida. Información propuesta de la vacuna, a ser distribuida a los profesionales de la salud.
- 1.3.3 Muestras y Proyectos de información
- 1.3.3.1 Protocolo Resumido de Producción y Control de lote. Este protocolo debe seguir el formato recomendado por la OMS, en las recomendaciones o guías específicas para la producción y el control de la vacuna sometida a registro sanitario, que son publicadas en las Series de Informes Técnicos de la OMS. En el caso de vacunas innovadoras para las cuales aún no se cuente con recomendaciones específicas de la OMS, deberá remitirse el modelo de protocolo propuesto para su evaluación o aquel protocolo que haya sido aprobado por la Autoridad Reguladora del país de origen.
- 1.4 Listado de países donde ha sido previamente registrado el producto. Corresponde al listado de los países en los cuales, al momento de realizar la solicitud de registro, la vacuna ya está registrada o en su defecto, los países en los que se está tramitando. En el caso de poseer registro sanitario en otros países, anexar el resumen de las características o condiciones con que le otorgó el registro sanitario dicha Autoridad Reguladora.
- 1.5 Información acerca de los expertos. Declaración firmada de cada uno de los expertos encargados de la evaluación del producto desde el punto de vista de calidad, estudios no clínicos y estudios clínicos, anexar una síntesis de sus datos académicos y experiencia laboral y declarar la relación profesional existente entre los expertos y el solicitante del registro sanitario.
- 1.6 Evaluación del riesgo para el medio ambiente. Incluir una evaluación de los posibles riesgos que puede representar la utilización y/o eliminación de la vacuna para el medio ambiente y se formularan las propuestas respectivas así como las indicaciones o advertencias a incluir en el rotulado del producto.

## 2. RESÚMENES

Resumen de los datos de calidad (químicos, farmacéuticos y biológicos) y los datos no clínicos y clínicos

---

Estos resúmenes deberán abordar de forma objetiva los puntos 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

La información debe contener de acuerdo al siguiente orden:

2.1 Índice general. Deberá incluirse un índice general de la información científica

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 haberse presentado un resumen global de la calidad de la vacuna, relacionada con los aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos.

2.3.1 Resumen del ingrediente activo farmacéutico

2.3.2 Resumen del producto terminado

2.4 Visión general de la parte no clínica. 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 estar presentados como resumen escrito y tabulado, según el siguiente orden:

- Introducción
- Resumen escrito de farmacología
- Resumen tabulado de farmacología
- Resumen escrito de farmacocinética (cuando aplique)
- Resumen tabulado de farmacocinética (cuando aplique)
- Resumen escrito de toxicología
- Resumen tabulado de toxicología

2.5 Visión general de la parte clínica. 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. Deberán estar expuestos todos los datos relativos a eficacia y seguridad, planteados en el desarrollo de la vacuna, así como los problemas pendientes de resolver.

2.5.1 Introducción

2.5.2 Índice

2.5.3. Discusión detallada del desarrollo del producto

2.5.3 Visión general de Inmunogenicidad

2.5.4 Visión general de Eficacia

- 
- 2.5.5 Visión general de 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"
- 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. Resumen crítico de los resultados que engloben el resumen de todos los estudios clínicos realizados, sinopsis de cada estudio.
- 2.7.1 Índice
  - 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

### 3. INFORMACIÓN DE CALIDAD (QUÍMICA, FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA)

- 3.1 Índice del módulo. De acuerdo al esquema general descrito en el documento de Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas.
- 3.2 Contenido. Corresponde a los principios básicos y requerimientos del o de los principios activos y del producto terminado. Incluye los datos químicos, farmacéuticos y biológicos del desarrollo, proceso de fabricación, certificados analíticos caracterización y propiedades, control de calidad, especificaciones y estabilidad de cada uno de los principios activos y producto terminado, como se indica a continuación:
- 3.2.S Principio(s) activo(s). La información solicitada en este punto, deberá haber sido suministrada de forma individual para cada antígeno que integre la vacuna.

---

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

3.2.S.1.1 Nombre o denominación genérica del principio activo. Conforme a la monografía OMS y/o Farmacopea, según 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 Descripción y caracterización del principio activo. Incluyendo propiedades fisicoquímicas y actividad biológica.

3.2.S.1.4 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 sobre la seguridad viral del material.

- Cepa: Información sobre origen, número de pases, identificación, certificados analíticos, procesos de atenuación, obtención o construcción según el tipo de vacuna, estabilidad genética de la cepa.
- Sistemas de bancos semilla/maestro/trabajo: Origen, identificación, caracterización, método de elaboración, certificados analíticos, determinación de agentes extraños, estabilidad, controles y frecuencia de los ensayos, definición del número de pases. En el caso de bancos celulares, demostrar que las características de las células se mantienen inalteradas en los pases empleados en la producción y sucesivos.
- Huevos embrionados: Información sobre su origen, identificación, y certificados de calidad.

3.2.S.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. Información sobre fabricante(s), certificados de calidad, controles realizados. En el caso de materias primas de origen animal, describir origen, criterios de selección, transporte y conservación y remitir certificado de disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con Encefalopatía Espongiforme Animal.

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

### 3.2.S.2 Proceso de fabricación del principio activo.

---

3.2.S.2.1 Fabricante(s). Indicar nombre, dirección, y responsabilidad(es) del (los) fabricante(s).

3.2.S.2.2 Descripción del proceso de fabricación. 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. Ilustración de 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. Información correspondiente a la escala de fabricación y tamaño de los lotes.
- Descripción del proceso de inactivación o detoxificación. 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. 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 del proceso de conjugación. Verificar que se encuentre descrito cuando aplique y/o cuando se haya realizado alguna modificación del principio activo. Considerar, además, 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 la 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 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. 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. Datos que permitan determinar la estructura y características físico-químicas, 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 las 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 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

3.2.S.7.1 Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones. Deben estar incluidos las condiciones del estudio, incluyendo todas las condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, luz), en que se evalúe la vacuna, metodología analítica, especificaciones, resumen de resultados y conclusiones.

---

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.7.3 Resultados de estudios de estabilidad. Deben estar incluidos los resultados completos de cada lote evaluado durante los estudios de estabilidad.

3.2.S.7.4 Almacenamiento y condiciones de transporte del principio activo. Cuando aplique, descripción del equipamiento utilizado, áreas y edificios (si corresponde) y las condiciones de envío y almacenamiento de principios activos.

3.2.S.8 Consistencia de producción del principio activo. Deben estar incluidos: 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, deben estar incluido 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. Debe estar incluido la descripción del producto terminado, su composición con detalle de 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, debe estar incluida además la descripción del diluyente y del sistema 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 se 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 físico-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 envase cierre, compatibilidad. Información sobre la selección de los materiales, protección contra humedad y la luz, y compatibilidad de los materiales.

3.2.P.2.5 Justificación fórmula cuali-cuantitativa final.

### 3.2.P.3 Producción 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. Fórmula del lote de producción industrial incluyendo un listado de todos los componentes.

3.2.P.3.3 Descripción del proceso de manufactura. 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. 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 como fueron controlados.

3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación de procesos. 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 verificar 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, preservativo, estabilizantes y excipientes

3.2.P.4.1 Especificaciones. 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. Verificar inclusión de 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. Información de las sustancias empleadas en la formulación del producto final.

3.2.P.4.5 Sustancias de origen humano o animal. 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, verificar inclusión de 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.P.5 Control del producto terminado

3.2.P.5.1 Especificaciones. Deberá declararse las especificaciones del producto terminado.

3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos. Información sobre los procedimientos analíticos empleados para el control de calidad del producto terminado. Para métodos no Farmacopeicos, un resumen o referencias no son aceptados. Información adicional puede ser requerida.

3.2.P.5.3 Validación de 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. Verificar presentación de 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. 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.

3.2.P.6 Estándares y materiales de referencia. Información concerniente a los estándares y/o materiales de referencia empleados en las pruebas de control del producto terminado.

3.2.P.7 Sistema envase cierre. Detalle del 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

3.2.P.8.1 Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones. Estudio de estabilidad que cumpla con la legislación vigente en cada país, incluyendo protocolo del estudio, especificaciones, métodos analíticos, descripción detallada del envase y sistema de cierre del producto evaluado, condiciones de almacenamiento (temperatura y humedad relativa ambiente), resumen de resultados de al menos tres lotes del producto terminado elaborados a partir de lotes diferentes de principio activo, conclusiones y período de validez propuesto. Los Estudios de Estabilidad deben estar firmados por el profesional responsable del estudio.

Es importante verificar la presentación de 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 al menos tres lotes. Para vacunas liofilizadas demostración de la compatibilidad entre el liofilizado y el diluyente, y deben ser remitidos los resultados de estabilidad del liofilizado, del diluyente por separado.

3.2.P.8.2 Programa de estabilidad posterior a la aprobación. Verificar que se encuentre incluido el programa correspondiente o compromiso de 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. Estos resultados deberán ser enviados periódicamente para la actualización de la información de estabilidad de la vacuna evaluada.

3.2.P.8.3 Resultados de estudios de estabilidad. Deben estar incluidos los resultados completos de cada lote evaluado durante los estudios de estabilidad.

3.2.P.8.4 Descripción de los procedimientos para garantizar la cadena de frío. Verificar que se haya descrito detalladamente las medidas tomadas para garantizar las condiciones adecuadas de temperatura y humedad para el traslado del producto terminado de su lugar de producción al lugar de venta final, incluyendo todas las etapas de almacenamiento y distribución e indicando los controles efectuados en cada una de las etapas, esta descripción debe estar firmada por el profesional responsable de la misma.

3.2.A Apéndices. Verificar la presentación de la siguiente información:

3.2.A.1 Equipos y facilidades. Diagrama que ilustre el flujo de producción, incluyendo: material, personal, desechos y productos intermedios en relación con las áreas de manufactura. Información

---

sobre las áreas adyacentes en relación con la protección y mantenimiento de la integridad de la vacuna. Deberá encontrarse 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.

3.2.A.2 Evaluación de la seguridad a agentes adventicios. Información adicional y detallada de la evaluación de la seguridad del producto en relación a agentes adventicios tanto de origen viral como no viral.

### 3.3 Referencias bibliográficas

## 4. Datos NO CLÍNICOS

Los estudios no clínicos realizados deberán cumplir con los requerimientos establecidos por la ANMAT y/o los lineamientos de la OMS vigentes a la fecha.

### 4.1 Índice del módulo

### 4.2 Informes de estudios

#### 4.2.1 Farmacología

4.2.1.1 Estudios farmacodinámicos (inmunogenicidad de la vacuna)

4.2.1.2 Estudios farmacodinámicos de adyuvantes (si aplica)

#### 4.2.2 Farmacocinética

4.2.2.1 Estudios farmacocinéticos. Cuando aplique según el tipo de vacuna o cuando se empleen sustancias nuevas en la formulación del producto, nuevas vías de administración o formas farmacéuticas que requieran de la evaluación farmacocinética respectiva.

#### 4.2.3 Toxicología

4.2.3.1 Toxicología general. Se requiere presentar información sobre:

- Diseño del estudio y justificación del modelo animal
  - Especies animales utilizadas, edad y tamaño de los grupos
  - Dosis, ruta de administración y grupos de control
  - Parámetros monitoreados
  - Tolerancia local
- 4.2.3.2 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 administradas en mujeres embarazadas o en edad fértil

---

4.2.3.3 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.

#### 4.2.4 Consideraciones especiales

4.2.4.1 Evaluación del posible “shedding” (excreción) del microorganismo (para las vacunas atenuadas).

### 4.3 Referencias bibliográficas

## 5. Información clínica

Verificar que los Estudios clínicos hayan seguido los requerimientos establecidos por esta Administración y/o los lineamientos de la de la OMS. vigentes a la fecha.

### 5.1. Generalidades

Constatar que los estudios clínicos hayan tenido en cuenta la epidemiología de los patógenos o enfermedad de interés en la población de estudio y en función de ello se haya definido estadísticamente la magnitud de la muestra requerida para realizar los estudios y ponderar la magnitud de los resultados de eficacia y seguridad.

En las presentaciones de una nueva vacuna que contiene uno o más antígenos nuevos, los estudios clínicos necesarios para evaluar la eficacia clínica pueden 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.

### 5.2. Informes de los estudios clínicos

- Estudios Fase I. Están orientados a definir la seguridad y reactogenicidad de la vacuna, así como también a buscar información preliminar de inmunogenicidad. Dosis y vía de administración deben ser evaluadas con respecto a estos parámetros. Generalmente estos estudios son conducidos en pequeños grupos de adultos sanos (50- 200), inmunocompetentes que presentan bajo riesgo de ser infectados por la vacuna o complicaciones relacionadas.
- Estudios Fase II. Una vez que los estudios Fase I han sido completados o se tiene suficiente información que demuestre resultados satisfactorios se pueden iniciar los estudios Fase II. La principal distinción entre la fase I y II es que los estudios Fase II involucran a un número importante (200-600), de sujetos y usualmente son controlados y aleatorizados. Los objetivos principales de estos estudios son demostrar inmunogenicidad del

---

componente (s) activo y seguridad en la población blanco (principalmente niños sanos).

Los estudios Fase II deberían definir la dosis óptima, esquema de vacunación y de manera muy importante la seguridad antes de iniciar la Fase III.

- Estudios Fase III. Los Fase III son estudios a gran escala diseñados para entregar datos sobre la eficacia y seguridad de la vacuna. Estos estudios usualmente son desarrollados en grandes poblaciones para evaluar la eficacia y seguridad de la formulación(es) del (los) componente(s) inmunológicamente activo(s). En estos estudios se pueden enrolar varios miles de sujetos (esto estará definido por el end point del estudio); datos serológicos son colectados a lo menos de un subgrupo de la población inmunizada con la idea de establecer un correlato entre la eficacia clínica y la inmunogenicidad, esto no siempre es posible de establecer.

El tipo de vacuna y otros factores relevantes (incidencia de la enfermedad, marcadores inmunológicos y seguridad), determinaran la duración de seguimiento de estos estudios y el número de sujetos participantes.

Los estudios clínicos fase III, deberán ser realizados empleando al menos tres (3) lotes a escala industrial o escala de producción que se 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.
- 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

### 5.3 Reportes de Estudios Clínicos

- 5.3.6 Estudios Fase IV – Plan de Farmacovigilancia (si aplica). De acuerdo al tipo de solicitud de registro sanitario, aprobación en otros países o según el tipo de vacuna, verificar que el protocolo de estudios Fase IV o los resultados de estudios ya realizados. Para vacunas nuevas verificar la presentación del Plan de Farmacovigilancia.

### 5.4 Referencias bibliográficas

---

## GLOSARIO

Las definiciones descritas en este documento son las adoptadas en el documento de 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  $-70^{\circ}\text{C}$  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  $-70^{\circ}\text{C}$  o temperaturas inferiores. Algunos países lo conocen como Banco Primario.

**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).

**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.

**Forma Farmacéutica:** forma o estado físico en la cual se prepara un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo.

**Liberación de Lote:** es el 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 un país 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 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.

**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.

**País de Origen:** corresponde al país donde se emiten las certificaciones legales del producto, donde se encuentra el representante legal o titular y puede o no coincidir con el país donde se fabrica la vacuna.

**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 a Registrar:** el documento de 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, contempla los requisitos para el registro de vacunas, pudiendo referirlo como vacuna o producto.

**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):** 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.

**Registro Sanitario:** llamado en algunos países Licencia. Procedimiento sanitario mediante el cual la Autoridad Nacional Regulatoria otorga el permiso correspondiente al producto en cuestión, para su comercialización y distribución en el país.

**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.