LINEAMIENTOS PARA LA EVALUACIÓN DE P R O D U C T O S B I O L O G I C O S

VACUNAS Y HEMODERIVADOS

Lineamientos para la Evaluación de solicitudes de autorización de Productos Biológicos Vacuna y Hemoderivados

Serie deGuíasANMAT-SG006
Buenos Aires- Año 2014-

Dirección

Administrador Nacional

Dr. Carlos A. Chiale

Autores

Coordinación general Bioq. Patricia Aprea

Bioq. Marina Rossi- Vacuna

Lic. Liliana Oliva- Hemoderivados

INDICE

- *Objetivo general*
- *Introducción*
- *Ámbito de aplicación*
- *Glosario*
- *Pautas generales para la presentación de solicitudes de autorización de Productos Biológicos*
- *Referencias normativas y Documentos científico-técnicos para consulta*
- *Vacunas*
- *Hemoderivados*

PRODUCTOS BIOLOGICOS

I. OBJETIVO GENERAL

La finalidad de esta Guía es presentar las pautas y documentación para el registro de Medicamentos de origen biológico, en particular vacunas y hemoderivados.

II- INTRODUCCION

Los medicamentos de origen biológicos incluyen un amplio espectro de productos tales como las vacunas, la sangre y sus derivados, alergenos, células, terapias génicas, proteínas recombinantes de uso terapéutico. Se encuentran compuestos por proteínas, ácidos nucleicos, azúcares o una combinación compleja de esas sustancias o bien pueden ser entidades vivientes tales como células o tejidos.

Los mismos son aislados de una variedad de fuentes naturales tales como seres humanos, animales o microorganismos y pueden ser producidos por métodos biotecnológicos u otras tecnologías. La diferencia respecto de los medicamentos denominados de síntesis consiste básicamente en que los productos de origen biológico son más difíciles de caracterizar por ello resulta necesario un mayor detalle en cuanto a su estructura y de su proceso de manufactura con el fin de demostrar su seguridad, calidad y eficacia.

El aseguramiento de la calidad de estos productos, requiere de consideraciones particulares de seguridad debido a la naturaleza de sus materiales de partida, los procesos de manufactura involucrados y los métodos de ensayo y control necesarios para caracterizar y asegurar la consistencia en su producción El establecimiento de requerimientos generales y normas aplicables a todo el espectro de estos productos, desde las materias primas utilizadas hasta los procesos productivos es un aspecto esencial a ser desarrollado.

III- AMBITODEAPLICACION

Los lineamientos y requisitos establecidos en el presente documento deben ser considerados al momento de evaluar las presentaciones de solicitudes de autorización e inscripción de los medicamentos biológicos clasificados coomo vacunas y hemoderivados para uso humano, fabricados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial.

IV- GLOSARIO

Vacuna- Preparaciones conteniendo sustancias antigénicas capaces de inducir en el hombre una inmunidad activa y específica contra un agente infeccioso, sus toxinas o antígenos elaborados por él.

Hemoderivados-Los hemoderivados son productos farmacéuticos obtenidos a partir de plasma humano, sometidos a procesos de industrialización y

normatización que le confieren cualidades de estabilidad, actividad y especificidad.

PAUTAS GENERALES PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.

Conforme a lo establecido por la Ley 16463 todo medicamento fabricado industrialmente podrá ser puesto en el mercado y circular a nivel nacional o con transito interprovincial en la República Argentina debe contar previamente con su correspondiente inscripción en el Registro de especialidades Medicinales (REM) de la ANMAT y con la autorización de comercialización otorgada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de acuerdo con los procedimientos establecidos para cada caso.

Asimismo, toda modificación, transferencia, suspensión y revocación de la autorización de comercialización de un medicamento deberá ser autorizada y constar en el registro de medicamentos autorizados

Cuando un medicamento haya obtenido una autorización de comercialización inicial, toda dosificación, forma farmacéutica, vía de administración y presentación adicionales, así como cualesquier modificación y ampliación que se introduzcan habrán también de obtener una autorización

La documentación para la solicitar el Registro de un medicamento biológico se presentará de conformidad con lo establecido por la reglamentación específica establecida para medicamentos biológicos y complementarias.

Durante la evaluación la A.N.M.A.T podrá requerir documentación complementaria o aclaraciones al solicitante sobre cualquier punto objeto de la solicitud. La evaluación será realizada según plazos y procedimientos establecidos en la Ley de Procedimientos Administrativos vigente. Cuando ello sea requerido los plazos previstos para la evaluación del expediente quedarán suspendidos hasta que se proporcionen los datos complementarios requeridos. Como parte de la evaluación, la A.N.M.A.T. podrá someter el medicamento, sus materias primas, productos intermedios y otros componentes a ensayos en el Instituto Nacional de Medicamentos en su calidad de Laboratorio Nacional de Control o en el laboratorio del solicitante.

La solicitud de autorización de un medicamento biológico podrá ser denegada en forma fundada según las siguientes razones:

a) la relación beneficio-riesgo no sea favorable;
b) no se justifique suficientemente la eficacia terapéutica;
c) el medicamento no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada o carezca de la calidad adecuada;
d) los datos e informaciones contenidos en la documentación de la solicitud de autorización sean erróneos o incumplan la normativa de aplicación en la materia.

Como constancia de la aprobación del trámite de solicitud de Inscripción, se entregará el Certificado con los datos identificatorios del producto, establecimiento/s elaborador/es y/o importador/es

Diferencias entre los documentos solicitados para el registro sanitario de productos biológicos/biotecnológicos

- Para el registro de vacunas se solicita documentación ampliada (ver Disposición 705/05).
- No se reconoce similaridad en los términos del Decreto 150.
- El concepto de medicamento genérico no aplica a los medicamentos de origen biológico no son considerados
- Durante la evaluación de una solicitud de inscripción de medicamentos de origen biológico se incluye normalmente una Inspección (Peritaje técnico), a fin de verificar la documentación presentada, cotejar con los registros que posee el fabricante y realizar, de considerar necesario, los ensayos correspondientes. Sin perjuicio de ello, previo a la emisión del certificado de autorización de comercialización del producto se lleva a cabo una inspección según norma vigente para autorización de comercialización de primer lote, toda vez que el proceso de autorización de comercialización efectiva de una especialidad medicinal comprende la inscripción en el registro REM y la verificación realizada para autorizar la comercialización

REFERENCIAS NORMATIVAS Y DOCUMENTOS CIENTÍFICO-TECNICOS PARA CONSULTA.

LEY 16.463 Normas sobre Contralor Técnico y Económica de los Medicamentos, Drogas y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana. Fecha de aplicación: 08 de agosto de 1964
http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Medicamentos/Ley16463.pdf

Disposición ANMAT 7075/11 Inscripción de medicamentos de origen biológico
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2011/Dispo_7075-11.pdf

Disposición ANMAT 705/2005: Requisitos para la inscripción de vacunas. Presentación de la documentación técnica. Establecimientos elaboradores. Información Preclínica-Clínica.
Formularios.
Fecha de aplicación: 07 de Febrero de 2005
http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_705_2005.pdf

Disposición 6826/2002: Prácticas y procedimientos de fabricación, control y comercialización que se deben aplicar para asegurar que las instalaciones, métodos y controles usados en la elaboración y venta de productos alergénicos para uso in vivo sean adecuados para asegurar la eficacia, calidad, estabilidad y seguridad de los mismos**.** Fecha de aplicación: 17 de Diciembre de 2002
http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_6826-2002.pdf

Otros documentos de consulta

1.- Informes de la Comisión de expertos de la OMS en Estandarización Biológica. Serie de Informes Técnicos de la OMS.
2.-Guías emitidas por la OMS
3.- Guías ICH
4.- Documentos emitidos por la Agencia de Medicamentos Europea

V A C U N A S

V A C U N A S

i- O B J E T I V O

La finalidad de este capítulo es conocer los requisitos generales y la documentación a presentar para solicitar el registro de una Vacuna de Uso Humano

ii- I N T R O D U C CIÓN

La responsabilidad de la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas es del fabricante en primer lugar y la Autoridad Nacional de Regulación (ANR) debe 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 que se caracterizan por procesos de fabricación complejos y porque son administradas masivamente a poblaciones de niños, adolescentes y adultos sanos.
La ANR tiene dentro de sus funciones básicas evaluar la calidad, eficacia y seguridad de las vacunas, antes de incluir al producto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM). Una vez otorgado el Certificado de inscripción en el REM y la Autorización de comercialización., el producto puede ser distribuido y/o comercializado libremente. Los requisitos que deben cumplir los solicitantes para iniciar el proceso de registro de una vacuna incluyen la confección de un dossier de registro en el que se incluya toda la información necesaria que acredite 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).
La Disposición 705/05 establece los requisitos para la inscripción de vacunas en el Registro de Especialidades Medicinales, la documentación técnica del producto y del/los establecimientos/s elaborador/es así como la información Preclínica-Clínica y. Formularios.
Durante el proceso de recopilación de la documentación técnica debe tenerse en cuenta las Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la producción y control de la vacuna en cuestión, así como también las Buenas Prácticas de Manufactura, guías de evaluación clínica y preclínica publicadas a través de la Serie de Informes Técnicos de la OMS.

iii-ÁMBITO DE APLICACIÓN

La Disposición 705/05 se aplica para todas las vacunas de uso humano cuya inscripción al Registro de A.N.M.A.T sea solicitada, independientemente de su origen de fabricación, estén o no registradas en el país de origen y considerando la legislación vigente en el país donde se solicitará el registro. A los fines del registro del producto se define a las vacunas preventivas como las preparaciones que contienen sustancias antigénicas capaces de inducir en el hombre una inmunidad activa y específica contra un agente infeccioso, sus toxinas o antígenos elaborados por él; dicha respuesta debe ser cuantificable. No se aplica para el registro de aquellas preparaciones usadas como inmunoestimulantes inespecíficos (p.ej. algunas suspensiones de microorganismos)

iv- GLOSARIO

Adyuvantes: Moléculas que incorporadas a la formulación de las vacunas aumentan la acción inmunológica de las mismas a nivel celular y molecular.

Anticuerpos: Proteínas producidas por Linfocitos B del organismo para defenderse en forma específica del ataque de agentes extraños.

Buenas Prácticas de Fabricación (BPF): Conjunto de procedimientos y prácticas destinadas a garantizar la producción uniforme de lotes de medicamentos que satisfagan las normas de identidad, actividad, pureza etc.

Cepas: Grupo de organismos de una misma especie que poseen características distintivas en común.

Criterios de aceptación: Especificaciones del producto y criterios de aceptación o rechazo necesarios para tomar la decisión de aceptar o rechazar un material. **Número de lote**: Combinación distintiva de números y/o letras que identifica inequívocamente un lote tanto en los rótulos, su registro de lote y certificados de análisis correspondientes.

Controles en proceso: Controles realizados durante la producción para monitorear y, si es necesario ajustar el proceso para asegurar que el producto cumple con sus especificaciones. El control del ambiente y equipamiento pueden también ser contemplados como parte del control en proceso.

Diagrama de flujo: Esquema o síntesis gráfica de todas las etapas, procesos y/o procedimientos llevados a cabo para la obtención del producto final, detallados para cada etapa según nivel de validación y requerimiento crítico.

Ensayos Clínico (Estudio Clínico): Es un estudio sistemático, siguiendo todas las pautas del método científico en seres humanos, donde participan voluntarios para estudios con vacunas con el objeto de descubrir verificar efectos y/o identificar la seguridad y/o inmunogenicidad y eficacia del producto en investigación.

Especificación: Lista de requerimientos detallados con los cuales los productos o materiales utilizados u obtenidos durante la elaboración deben cumplir. Estos sirven como una base para la evaluación de la calidad.

Estudios de provocación - (Estudios de desafío o reto): Estudios donde se pretende demostrar la potencia de las vacunas por exposición al agente infeccioso.

Estudios preclínicos (Ensayos Preclínicos): Conjunto de estudios para el desarrollo de un medicamento que se efectúan "in Vitro" o en animales de experimentación y que se diseñan para obtener la información necesaria para decidir si se justifican estudios más amplios en seres humanos, sin exponerlos a riesgos injustificados. Se aplican asimismo para estudiar la seguridad de nuevos conservantes, adyuvantes.

Exposición Sumaria: Se entiende como el resumen que sintetiza los datos más relevantes del producto en cuanto a sus características fisicoquímicas, antecedentes de seguridad y eficacia obtenidos en las sucesivas etapas de investigación, así como los antecedentes que demuestren la efectividad y aplicación en el contexto donde será utilizado el producto a registrar.

Fabricación: Todas las operaciones de transformación de materiales y productos, producción, control de calidad, liberación, almacenamiento, transporte y distribución de productos farmacéuticos y los controles relacionados.

Informe del Experto: Informe técnico sobre diferentes aspectos de la forma farmacéutica, del producto final y/o de los procedimientos finales o intermedios, o consideraciones específicas de evaluación de ensayos técnico farmacéuticos, preclínicos o clínicos puntuales que incluyan el punto de vista completo sobre el tema de evaluación. Debe responder a la demostración de cumplimiento de objetivos, por la demostración del cumplimiento de métodos y significaciones estadísticas apropiadas con conclusiones medibles y reproducibles. Se entiende por experto al profesional que pueda acreditar solvencia según su historia de vida en el tema de análisis que corresponda, preferentemente independiente a los intereses de la solicitante.

Línea (s) celular(es): Cultivos de células que tienen alta capacidad de multiplicación "in Vitro". En líneas celulares diploides, las células tienen la misma característica de aquellos tejidos que la originaron. En líneas celulares continuas las células están disponibles para multiplicarse en forma indefinida en cultivo y pueden ser obtenidas de cultivos celulares normales o tumorales. Algunas de las células continuas tienen potencial oncogénico bajo ciertas condiciones

Lote: Cantidad definida de materia prima, material de acondicionamiento o producto, elaborado en un proceso o serie de procesos de tal manera que resulte homogéneo.

Materia prima: Toda sustancia de calidad definida utilizada en la producción de un producto farmacéutico.

Procedimientos normalizados de operación (PON): Procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para llevar a cabo operaciones no necesariamente específicas para un dado producto o material (operación de equipos, mantenimiento y limpieza, validación, limpieza de áreas y control ambiental, muestreo e inspección). Ciertos PON pueden ser utilizados para complementar las especificaciones maestras del producto y la documentación de producción de lote.

Producción: Todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto farmacéutico desde la recepción de los materiales, a través del procesado y acondicionamiento hasta la obtención del producto terminado.

Producto terminado: Forma farmacéutica final que pasó por todos los estadios de fabricación incluyendo el acondicionamiento en el envase final.

Reproceso: Retrabajo de todo o parte de un lote de producto de calidad inaceptable proveniente de una etapa definida de producción, con el fin de que su calidad pueda ser aceptada.

Vacunas: Preparaciones conteniendo sustancias antigénicas capaces de inducir en el hombre una inmunidad activa y específica contra un agente infeccioso, sus toxinas o antígenos elaborados por él.

Vacunas convencionales: Vacunas que ya cuentan con requerimientos de la Organización Mundial de la Salud, y/o monografías en Farmacopeas Internaciones y/o forman parte de las vacunas utilizadas en los programas de inmunización como parte de los esquemas recomendadas internacionalmente.

Vacunas Noveles (Innovativas): Vacunas para las que no se cuenta con antecedentes de seguridad y eficacia ya sea porque no se conoce una vacuna contra el microorganismo a prevenir o se refiere a una nueva combinación de antígenos, nueva forma farmacéutica, una nueva vía de administración o contiene nuevos adyuvantes o nuevos conservadores.

Validación: Acción documentada, en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación, que demuestra que los procedimientos, procesos, equipamientos, materiales, actividades o sistemas conducen realmente a los resultados previstos.

iv- PAUTAS PARA LA PRESENTACION DE SOLICITUDES DE AUTORIZACION DE VACUNAS

REQUERIMIENTOS PARA LA PRESENTACIÓN DEL DOSSIER

a) - NOTA DE PRESENTACIÓN:

Deberá confeccionarse una nota de presentación con la siguiente información:

- Motivo de la presentación.
- Nombre y domicilio del establecimiento Elaborador / Importador.
- Nombre del Producto.
- Nombre, firma y aclaración del Director Técnico y del Representante Legal.

b.- FORMULARIO

En todos los casos para solicitar la inscripción en el REM de una vacuna se deberá presentar el siguiente Formulario completo e incluyendo toda la documentación solicitada en el mismo

FORMULARIO 1.2 VAC (Registro de vacunas)

A.- DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO.

Comentario [MR1]: Actúa a modo de índice del dossier

	1.	**DEL SOLICITANTE.**	
	1.1	Carácter.	
	1.2.	Nombre o Razón Social.	
	1.3.	Número de legajo.	
	1.4.	Domicilio legal.	
	1.5.	Dirección Técnica.	
	1.6.	Representante legal o Apoderado firmante de la solicitud.	
	2.	**DEL TITULAR PROPUESTO DEL CERTIFICADO.**	
	2.1.	Apellido y Nombre o Razón Social.	
	2.2.	Domicilio legal.	

Comentario [MR2]: En esta columna se debe agregar el número de pagina en la que se encuentra la información solicitada en el ítem

	3.	**DEL PRODUCTO.**	
	3.1.	Nombre/s.	
	3.2.	Forma/s farmacéutica/s y su/s vía/s de administración.	
	3.3.	Código/s ATC (Aplicación/es terapéutica/s).	
	3.4.	Concentración/es	
	3.5	Fórmula completa por gr., ml, por unidad de dosis:	

	3.6	Origen de la materia prima	
	3.7	Descripción sucinta de fuente de obtención de la/s materia/s prima/s:	
	3.8	Envases/s primario/s: Presentaciones:	
	3.9	Contenido por unidad de venta:	
	3.10	Período de vida útil:	
	3.11	Forma de conservación (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz)	
	3.12	Condición de expendio propuesta:	
	3.13	Restricciones de uso:	
	4	**DATOS DE/LOS ESTABLECIMIENTOS/S ELABORADOR/ES.**	
		4.1. Establecimiento elaborador propio.	
		4.2. Establecimientos contratados y actividades a desarrollar por cada uno.	
		4.3. Establecimientos contratados	

B.- DOCUMENTACIÓN A ADJUNTAR

	1.	Comprobante de pago de arancel	
	2.	Copia del certificado de habilitación del laboratorio propio, para la elaboración y control de calidad en la actividad declarada para elaboradores nacionales	
	3.	Copia del certificado de habilitación del laboratorio contratado/s para la actividad declarada.	
	4.	Copia del documento de habilitación como representante de empresa extranjera, de corresponder.	
	5.	Copia del/los contrato/s con laboratorio/s contratado/s para la elaboración y control de calidad, en la actividad declarada de acuerdo a las BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN Y CONTROL de la OMS/1992 o la modificatoria vigente	
	6	CERTIFICADO DE GMP tipo OMS emitido por Autoridad Sanitaria de Elaborador para la planta de elaboración y/o terceristas intervinientes	
	7.	Disposición habilitante de Inspección INAME para países de Anexo II y no Anexo I o II	
	8	Copia del certificado en el país de origen para el caso de vacunas que ya cuenten con la autorización de comercialización en el mundo.	
	9	Nómina de países donde la vacuna está registrada y comercializada para el caso de vacunas ya comercializándose en el mundo	
	10	**INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO**	
	10.1	**Proceso de producción**	
	10.1.1	Fórmula Maestra	
	10.1.2	Materiales de partida	
	10.1.3	Método de elaboración de cada uno de los antígenos componentes	
	10.1.4	Método de elaboración del producto final	
	10.1.4.1	Identificación de pasos críticos	
	10.1.4.2.	Criterios de aceptación o rechazo de reprocesos para cada etapa	
	10.1.5	Controles en proceso	
	10.1.6	Procedimientos de acondicionamiento	
	10.1.7	Procedimientos de cadena de frío	

	10.1.8	Validación de procesos	
	10.2	**Control de Calidad**	
	10.2.1	Control de Materias Primas	
	10.2.2	Control de Productos Intermedios	
	10.2.3	Control de Producto Terminado	
	10.2.4	Materiales de Referencia	
	10.2.5	Certificados analíticos	
	10.2.6	Validación de métodos analíticos	
	10.3	**Estudios de Estabilidad**	
	10.4	**Consistencia de Producción**	
	10.5	**Listado de Procedimientos Operativos Estándar**	
	10.6	**Proyecto de Rótulos**	
	10.7	**Proyecto de prospectos y/o información para el paciente.**	

c) DOCUMENTACIÓN E INFORMACIÓN

1. DATOS DEL SOLICITANTE

Carácter: (marcar lo que corresponda)

Laboratorio de especialidades medicinales: ☐

Representante de empresa extranjera: ☐

1.2. Nombre o Razón Social:

1.3. Nº de legajo:

1.4. Domicilio Legal:

Calle y número:

Comentario [MR3]: Quien se presenta como solicitante de inscripción del producto en REM

Comentario [MR4]: Se deberá marcar con una cruz si el solicitante se presenta como Laboratorio de Especialidades Medicinales (la mayoría de los laboratorios oficiales una vez que hayan sido habilitados por ANMAT o como Representante de empresa extranjera

Comentario [MR5]: Otorgado por ASNMAT una vez que el establecimiento se haya habilitado

Comentario [MR6]: En caso que el laboratorio tenga un domicilio legal será completado este ítem

	10.8	**Proyecto de Protocolo resumido de fabricación y control del lote**	
	11	**INFORMACIÓN SOBRE EL ESTABLECIMIENTO ELABORADOR**	
	11.1	**Localización de los edificios de producción y control**	
	11.2	**Circulación de personal y materiales**	
	11.3	**Instalaciones para animales**	
	11.4	**Sistemas de agua, aire y vapor**	
	11.5	**Sistemas de drenaje y evacuación de efluentes**	
	11.6	**Personal**	
	11.6.1	**Organigrama**	
	11.6.2	**Planes de capacitación**	
	12	**INFORMACIÓN PRECLÍNICA Y CLÍNICA**	
	13	**PLAN DE FARMACOVIGILANCIA**	

Localidad: Fax:
Código postal:
Provincia: 1.5. Dirección Teléfono: Técnica:

Director Técnico o Codirector Técnico, firmante de la solicitud:

Apellido y Nombre:

DNI Nº:

Nº de Matrícula:

Comentario [MR7]: Responsa ble legal farmacéutico acreditado frente a ANMAT que firma la solicitud de inscripción

1.6. Representante Legal o Apoderado, firmante de la solicitud Apellido y Nombre:

DNI Nº:

Comentario [MR8]: Si el laboratorio cuenta con representante legal deberán incluirse sus datos

2.	**DATOS DEL TITULAR PROPUESTO DEL CERTIFICADO**.

2.1. Apellido y Nombre o Razón Social:

Comentario [MR9]: Quien será el titular del producto

2.2. Domicilio Legal:

Calle y número:

Localidad:

Código Postal:

Provincia:

País:

Teléfono:

Fax:

3.	**DATOS DEL PRODUCTO.**

3.1. Nombre comercial:

3.2. Forma/s farmacéutica/s:

3.3. Códigos ATC (Aplicación/es terapéutica/s):

.

.

Comentario [MR10]: En caso de que el producto pueda tener distintas concentraciones del activo (inmunógeno) deberán detallarse

Concentración

3.4. Concentración/es

3.5 Fórmula completa por gr., ml, por unidad de dosis:

Comentario [MR11]: En caso de solicitar autorización para varias concentraciones se deberán confeccionar tantos cuadros como concentraciones a autorizar

Principio/s Activo/s Nombre Común	**Contenido**	**UNIDAD DE MEDIDA**

EXCIPIENTES	**Código OPS**	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**UNIDAD DE MEDIDA**

3.11 sensibilidad a la luz):
3.12 Restricciones de uso:

Uso profesional exclusivo: Uso

4.1. - Elaborado en:

Establecimiento (s)

Comentario [MR20]: Marcar lo que corresponda referido a Decreto 150/92

Establecimiento (s) en ARGENTINA:
institucionalexclusivo:

4	DATOS DEL/LOS ESTABLECIMIENTO/S ELABORADOR/ES

PAÍS DE ANEXO I:

PAÍS DE ANEXO II:

Importado a granel (Resolución S.S. Nº 34/95), fraccionado, envasado y acondicionado en ARGENTINA:

País de origen:
País de procedencia:

Comentario [MR21]: Repetir tantas veces como establecimientos propios participen en algún paso productivo

4.2. Establecimientos propios ARGENTINA:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación Nº:

Nombre del Director Técnico:

Dirección
Calle y número:

Provincia:

Localidad:

Código postal:

Teléfono:

Fax:

4.3. Establecimiento/s contratado/s:

4.3.1. Su participación en la elaboración del producto hasta el granel.

Comentario [MR22]: Si algún establecimiento contratado participa en la elaboración del granel

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación Nº:

Nombre del Director Técnico:

Dirección

Calle y número:

Provincia:

Localidad:

Código postal:
Teléfono:
Fax:

4.3.2. Su participación en el control analítico País: del granel:

Calle y número:

Etapa (descripción)(*):

Provincia:

Nombre de la Razón Social:

Localidad:

Certificado de habilitación Nº:

Código postal:

Nombre del Director Técnico:

Dirección:

Teléfono:

algún establecimiento contratado participa en el control del granel

Fax:

Comentario [MR23]: Si

Comentario [MR24]: Si algún establecimiento contratado participa en el fraccionamiento del producto a granel

4.3.3.Su participación en el fraccionamiento:

Etapa (descripción)(*):

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación Nº:

Nombre del Director

Técnico: Dirección País:

Calle y número:
Provincia:
Localidad:
Código postal:
Teléfono:

Fax:

4.3.4. Su participación en el envasado:

Comentario [MR25]: Si algún establecimiento contratado participa en el envasado secundario

Etapa (descripción)(*):

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación Nº:

Nombre del Director

Técnico: Dirección País:

Calle y número:

Provincia:

Localidad:

Código postal:

Teléfono:

Fax:

(*) Repetir tantas veces como etapas sean realizadas por laboratorios contratados

4.3.5. Su participación en el control del producto terminado:

Comentario [MR26]: Si algún establecimiento contratado realiza algún ensayo de control de calidad

Etapa (descripción)(*):

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación Nº:

Nombre del Director Técnico:
Dirección
País: ARGENTINA
Calle y número:

Provincia:

Localidad:

Código postal:

Teléfono:

Fax:

4.3.6. Depósito:

Comentario [MR27]: Datos del Depósito habilitado

Etapa (descripción)(*):

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación Nº:

Nombre del Director Técnico:

Dirección

País: ARGENTINA

Calle y número:
Provincia:

Localidad:

Código postal:

Teléfono:

Fax:

(*) Repetir tantas veces como etapas sean realizadas por laboratorios contratados

(.) Para el caso de especialidades medicinales importadas a granel, no contenidas en su envase primario, (R.S. Nº 34/95), deberá consignarse en el rótulo: Importado de (país de origen), y fraccionado y acondicionado en ARGENTINA.

(..) Fraccionado y acondicionado en ARGENTINA. Sólo deberá presentarse la etapa de elaboración en la ARGENTINA y el método de control del granel y del producto terminado.

INFORMACION CONFIDENCIAL EN LOS TERMINOS DE LA LEY 24766
DE FOJAS: A FOJAS

ARTÍCULO 1º: *Las personas físicas o jurídicas podrán impedir que la información que esté legítimamente bajo su control se divulgue a terceros o sea adquirida o utilizada por terceros sin su consentimiento de manera contraria a los usos comerciales honestos, mientras dicha información reúna las siguientes condiciones:*

a) *Sea secreta en el sentido que no sea, como cuerpo o en la configuración y reunión precisa de sus componentes, generalmente conocida ni fácilmente accesible para personas introducidas en los círculos en que normalmente se utiliza el tipo de información en cuestión: y*

b) *Tenga un valor comercial por ser secreta: y*

c) *Haya sido objeto de medidas razonables, en las circunstancias, para mantenerla secreta, tomadas por la persona que legítimamente la controla.*

Se considerará que es contrario a los usos comerciales honestos el incumplimiento de contratos, el abuso de confianza, la instigación y adquisición de información no divulgada por terceros que supieran o no, por negligencia grave, que la adquisición implicaba tales prácticas.

ARTÍCULO 3º: *Toda persona que, con motivo de su trabajo, empleo, cargo, puesto, desempeño de su profesión o relación de negocios, tenga acceso a una información que reúna las condiciones enumeradas en el artículo 1º y sobre cuya confidencialidad se lo haya prevenido, deberá abstenerse de usarla y revelarla sin causa justificada o sin consentimiento de la persona que guarda dicha información y de su usuario autorizado.*

ARTÍCULO 12º: *Quien incurriera en la infracción de lo dispuesto en la presente Ley en materia de confidencialidad, quedará sujeto a la responsabilidad que correspondiera conforme con el Código Penal, y otras normas penales.*

B.- <u>DOCUMENTACIÓN ADJUNTADA</u>

1.- Comprobante del pago de arancel

2.- Copia del certificado de habilitación del laboratorio otorgada por ANMAT en el que conste que es establecimiento está habilitado para la elaboración y control de calidad en la actividad declarada.

3.- Copia del certificado de habilitación de/los laboratorios/s contratado/s para la/s actividad/es declarada/s.

4.- Copia del documento de habilitación como representante de empresa extranjera, de corresponder.

5.- Copia del/los contrato/s con laboratorio/s contratado/s para la elaboración y control de calidad, en la actividad declarada de acuerdo a las BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN Y CONTROL vigentes

6.- CERTIFICADO DE GMP tipo OMS emitido por Autoridad Sanitaria de Elaborador para la planta de elaboración y/o terceristas intervinientes

7.- Disposición habilitante de Inspección INAME para países de Anexo II y no Anexo I o II

8.- Copia del certificado del producto en el país de origen para el caso de vacunas que ya cuenten con la autorización de comercialización en el mundo.

9.- Nomina de países donde la vacuna está registrada y comercializada para el caso de vacunas ya comercializándose en el mundo

Según lo establecido en las Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos los contratos deberán tener las siguientes características:
"El contrato de producción y análisis debe estar correctamente definido, acordado y controlado para evitar malos entendidos que puedan influir en un producto, trabajo o análisis de calidad no satisfactorio"

10.- INFORMACION SOBRE EL PRODUCTO: El fabricante debe presentar información suficiente que demuestre la inocuidad, calidad y eficacia del producto. La documentación presentada debe incluir los siguientes elementos**:**
10.1 - Proceso de Producción: Se deberá describir el proceso de fabricación de la vacuna desde la materia prima de origen biológico (banco de células, cepas semilla, etc.).
La información solicitada en este punto, **deberá ser suministrada de forma individual para cada antígeno** que integre la vacuna.
Además, se deberá precisar el nombre del laboratorio productor de cada antígeno y del producto final indicando la responsabilidad del mismo. En el caso de ser

laboratorios diferentes, se incluirá la información relacionada a las medidas tomadas para el traslado del material de un sitio al otro.
Durante la producción se deberá cumplir con las Buenas Prácticas de Producción de Productos Farmacéuticos establecidas por la ANMAT complementadas por las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Biológicos recomendadas por la OMS (SIT 822 y/o sus actualizaciones).

10.1.1. - Fórmula Maestra para cada tamaño de lote: Documento o conjunto de documentos que especifican las materias primas con sus cantidades y los materiales de acondicionamiento, junto con una descripción de los procedimientos y precauciones requeridos para producir una cantidad específica de un producto terminado, tanto como también las instrucciones de elaboración, incluyendo los controles en proceso.

Según lo establecido en la Disposición 2819/04 **l**a fórmula maestra debe incluir:

(a) el nombre del producto, con un código de referencia del producto relativo a sus especificaciones;

(b) una descripción de la forma farmacéutica, potencia del producto y tamaño de lote;

(c) una lista de todas las materias primas a utilizarse (si corresponde, con las DCI/s), con la cantidad de cada una, descriptas usando los nombres designados y una referencia que sea exclusiva para la sustancia (debe mencionarse cualquier sustancia que pueda desaparecer en el curso del procesamiento);

(d) una declaración del rendimiento final esperado con los límites de aceptación, y de rendimientos intermedios relevantes, donde sea aplicable. (e) una indicación del lugar del proceso y de los principales equipos a ser empleados;

(f) los métodos, o la referencia a los métodos, a utilizarse en la preparación y operación de equipamiento crítico, p.ej: limpieza (especialmente luego de un cambio de producto), ensamble, calibración, esterilización, uso, etc.;

(g) instrucciones detalladas paso a paso del procesamiento (p.ej: verificación de materiales, pretratamientos, secuencia de adición de materiales, tiempos de mezclado, temperaturas, etc.);

(h) las instrucciones para cualquier control en proceso con sus límites; (i) donde sea necesario, los requisitos para el almacenamiento de los productos, incluyendo el envase, el rotulado, y cualquier condición especial de almacenamiento;

(j) Cualquier precaución especial a adoptarse.

10.1.2.- Materiales de partida

- **Nombre del principio activo**, conforme a monografía OMS y/o Farmacopea, según corresponda.
- **Fórmula estructural, molecular y masa molecular relativa,** cuando aplique, como por ejemplo vacunas sintéticas, de polisacáridos o proteínas. En este caso, incluir la secuencia esquemática de aminoácidos indicando sitios de glicosilación u otras modificaciones y masa molecular relativa.
- **Descripción y caracterización del principio activo,** incluyendo propiedades fisicoquímicas y actividad biológica.
- **Descripción general de los materiales de partida** de origen biológico empleados en la obtención o extracción del principio activo. Para cada

material de partida de origen biológico 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.
- **Uso de huevos fertilizados:** Información sobre su origen, identificación, certificados de calidad.
- **Descripción general de las materias primas:** Considerando aquellas materias primas empleadas en el proceso de elaboración, de las cuales no deriva directamente el principio activo, tales como medios de cultivo, suero fetal bovino, etc. Deberá remitirse 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.

10.1.3 Método de elaboración de cada uno de los antígenos componentes

- **Fabricante(s):** Indicar nombre, dirección, y responsabilidad(es) de (los) fabricante(s).
- **Descripción del proceso de fabricación del principio activo**. 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 del número de pases.
- **Diagrama de flujo del proceso de producción,** que ilustre 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.
- **Identificación de pasos críticos del proceso y controles realizados,** desde la inoculación original hasta la obtención del principio activo, definiendo los parámetros operacionales o aspectos a controlar durante las etapas criticas incluyendo las especificaciones de calidad.

- **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.
- **Descripción del proceso de inactivación o detoxificación** para las vacunas que aplique. Métodos y agentes utilizados, parámetros controlados y etapa de producción en que se realiza.
- **Descripción del proceso de purificación**: método utilizado, reactivos y materiales empleados, parámetros operacionales controlados y especificaciones establecidas. Condiciones de uso y re-uso de membranas y columnas cromatográficas, así como los estudios de validación respectivo.
- **Descripción del proceso de conjugación y/o modificación** del principio activo cuando aplique.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.
- **Sistema Envase –Cierre del principio activo:** 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, discusión del tipo de materiales seleccionados con respecto a la protección del principio activo contra la humedad y luz.
- **Procedimiento de llenado del principio activo, controles del proceso, almacenamiento y transporte:** 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.
- **Almacenamiento y Condiciones de Transporte del principio activo,** cuando aplique: Describir el equipamiento utilizado, áreas y edificios (si corresponde) y las condiciones de envío y almacenamiento.
- Selección y justificación de las etapas críticas del proceso de fabricación, controles del proceso y criterios de aceptación 10.1.4. Método de elaboración del producto final
- **Fabricante:** Nombre dirección y responsabilidades de cada fabricante involucrado incluyendo laboratorios contratados, tanto para el proceso de fabricación como de control.
- **Fórmula del lote:** Deberá suministrarse la fórmula del lote de producción incluyendo un listado de todos los componentes.

- **Nuevo adyuvante, preservativo, estabilizante y excipientes:** Deberá suministrarse toda la información de fabricación, caracterización y control
- **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.
- **Control de pasos críticos e intermedios**: Selección y justificación de las etapas críticas del proceso de fabricación, controles del proceso y criterios de aceptación

10.1.4.1.- Identificación de pasos críticos

10.1.4.2. - Criterios de aceptación o rechazo de los reprocesos para cada etapa: Pruebas y criterios de aceptación desarrollados para establecer la identificación de los pasos críticos del proceso de manufactura y como fueron controlados.

10.1.5.- Controles en proceso: Especificaciones de calidad que incluyan la caracterización y pureza del producto obtenido en cada etapa y las técnicas analíticas utilizadas.

10.1.6: Procedimientos de acondicionamiento

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

10.1.8: Validación de procesos: Descripción, 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.

10.2 CONTROL DE CALIDAD

10.2.1. Control de Materias Primas: Descripción de los procedimientos analíticos, validación y justificación de las especificaciones de calidad para principio/s activo/s adyuvante, preservativo, estabilizantes y excipientes: Especificaciones: Deberá suministrarse información de las especificaciones de todas las sustancias empleadas en la formulación del producto terminado diferentes al principio activo.

Procedimientos analíticos: Descripción o referencia bibliográfica de los métodos empleados para el control de estas sustancias.

10.2.2 Control de Productos intermedios: Descripción de los procedimientos analíticos, validación y justificación de las especificaciones de calidad para los productos intermedios.

10.2.3. Control de Producto Terminado:

- **Especificaciones:** deberá declararse las especificaciones del producto terminado.
- **Procedimientos Analíticos (no se aceptan resúmenes o referencias):** Información sobre los procedimientos analíticos empleados para el control de calidad del producto terminado.
- **Validación de los procedimientos analíticos:** Información sobre la validación de los procedimientos analíticos del producto terminado, incluyendo datos experimentales.
- **Caracterización y/o determinación de impurezas** según proceda de acuerdo al método de fabricación de la vacuna sometida a registro
- **Justificación de especificaciones:** Deberá suministrarse justificación de las especificaciones propuestas para el producto terminado.

10.2.4 Materiales de Referencia: Descripción detallada de los estándares o materiales de referencia empleados en las pruebas de control de calidad en proceso y a nivel del producto terminado y los correspondientes certificados analíticos. Cuando corresponda incluir estudios comparativos con el material de referencia definido por la Autoridad regulatoria.

10.2.5. Certificados analíticos: Debe incluirse un modelo del certificado analítico para los principios activos, sustancias auxiliares, productos en proceso cuando corresponda, producto terminado y materiales de referencia. Todos los certificados del producto deben incluir nombre de la sustancia o producto, etapa de elaboración, identificación de lote, fecha y lugar de fabricación, tamaño del lote, especificaciones de calidad (físicos, químicos, biológicos y microbiológicos) con sus límites y resultados, vencimiento cuando corresponda, fecha y lugar de realización del ensayo, nombre y firma del analista y supervisión y conclusión final.

10.2.6. Validación de métodos analíticos: Debe incluirse el Plan de Validación para los procesos, reprocesos y métodos analíticos no codificados en Farmacopea. Durante la verificación de Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Calidad del primer lote de fabricación de la vacuna se deberá presentar la documentación completa de Validación.

10.3. Estudios de Estabilidad:

Se adjuntará el informe de los estudios de estabilidad de graneles y producto final, de por lo menos tres lotes, procedentes de materiales de partida diferentes, de acuerdo con las condiciones de almacenamiento y envase propuesto, especificando los métodos analíticos empleados. Estos estudios deberán avalar un período de validez corno mínimo de 12 meses y las condiciones de almacenamiento propuestas para la materia prima activa, para los productos intermedios que requieran almacenamiento y para el producto final.

Los informes deben contener el nombre de la vacuna, número de lotes estudiados, identificación de los lotes estudiados, la fecha de fabricación de cada uno, forma farmacéutica, potencia por dosis o unidad condiciones de almacenamiento del estudio, características y tipo de envase primario utilizado,

la fecha en que se realizó cada análisis, métodos de análisis utilizados, especificaciones y resultados.
El informe final debe presentar las conclusiones del solicitante en cuanto al período de validez del producto en las condiciones de almacenamiento y envase propuesto.
Cuando se trate de productos liofilizados se deberá presentar los informes correspondientes a los estudios de estabilidad del reconstituido y se deberá demostrar la compatibilidad entre el liofilizado y el diluente.
Para envases multidosis, estudios donde se evalúe la esterilidad del producto en condiciones de uso.
Es importante contar con estudios 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, evaluadas en al menos tres lotes.
Se deberá presentar un programa de estabilidad de productos en el mercado que incluya número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar.

10.4.- Consistencia de producción:

Debe evaluarse la consistencia de producción tanto para los antígenos como para el producto final a través de la presentación de los protocolos analíticos de tres a cinco lotes consecutivos, utilizando distintos materiales de partida y un tamaño de lote que se corresponda con los de la rutina de producción.

10.5.- Listado de Procedimientos Operativos Estándar

Debe presentarse el listado de procedimientos operativos estándar necesario para los procesos de producción y de control.

10.6.- Proyecto de Rótulos

10.7.- Proyecto de prospectos y/o información para el paciente

11.- INFORMACIÓN SOBRE EL ESTABLECIMIENTO ELABORADOR

El fabricante debe proporcionar información suficiente para demostrar que aplica los principios de Buenas Prácticas de Fabricación, inclusive la existencia de un sistema adecuado de calidad. Pueden utilizarse planos, diagramas, gráficos de los procedimientos ordinarios de operación y textos en que se transmita la información necesaria en relación con los siguientes aspectos:

- Personal: Organización y jerarquía, planes de capacitación y sistema de mantenimiento de archivos.
- Localización y construcción de el/los edificios/s utilizado/s para fabricación y control.
- Circulación de personal, materias primas, producto semielaborado y terminado en las instalaciones.
- Instalaciones para animales.
- Sistemas de agua, aire y vapor y suministro de energía eléctrica.
- Sistemas de drenaje y evacuación de efluentes.
- Procedimientos y programas de limpieza y medidas de control.

- Procedimientos de garantía y control de calidad.
- Procedimientos de validación.
- Sistemas de documentación y de mantenimiento de registros.
- Procedimientos de retiro de productos del mercado y posterior recuperación.

En todos los casos y durante el procedimiento de registro de la vacuna, se llevará a cabo una inspección de verificación de GMP referida al producto en cuestión

12. - INFORMACION PRECLINICA - CLINICA

A los fines de la organización y requerimientos de la información preclínica y clínica se ha considerado, que todas las vacunas que son sometidas a registro constituyen para la autoridad Sanitaria una nueva vacuna de la cual se debe disponer de los datos apropiados de seguridad y eficacia. En función del conocimiento previo de las vacunas se establecen diferencias de requerimientos entre vacunas noveles o innovativas de las vacunas tradicionales según definición en el glosario que forma parte de la presente.

Los criterios conceptuales de los estudios Preclínicos y Clínicos son los lineamientos de los documentos aprobado por el Comité de Expertos de Sustancias Biológicas la OMS: Guía para evaluación no clínica de vacunas 2003 y Evaluación Clínica de Vacunas desde la perspectiva regulatoria 2001.

Se deberá incluir la siguiente información:

- Exposición Sumaria: resumen de la justificación técnica, científica y sanitaria por la cual el producto constituye una vacuna segura y eficaz y la justificación de la inclusión de cada uno de los ingredientes activos, aditivos y excipientes en la fórmula.
- Informe del Experto: informe elaborado por uno o más expertos en el que describan los aspectos químico-farmacéuticos, preclínicos y clínicos del producto.
- Los fundamentos que justifiquen: Condiciones de administración: indicaciones, posología, vías de administración y modo de uso que se incluirán en los prospectos.
- Las informaciones de seguridad que justifiquen Restricciones de uso: advertencias, precauciones, contraindicaciones, reacciones adversas e interacciones que se incluirán en los prospectos.

3.1 Información preclínica.

3.1.a. Vacunas noveles

Para el caso de vacunas noveles deberá presentarse estudios preclínicos que incluyan la información correspondiente a criterios de selección del ensayo y parámetros de calidad, justificación de la selección de la dosis y parámetros de evaluación, descripción de los materiales y métodos, resultados, análisis estadístico, conclusiones y bibliografía. Cada uno de estos estudios debe estar precedido por un resumen de las investigaciones realizadas con un análisis de los resultados más relevantes, acompañado de una tabla representativa. Esta tabla debe contener información sobre: tipo de ensayo, duración, especie, vía de administración, rangos de dosis y resultados más significativos. Se presentarán resultados de los estudios realizados sobre las especies relevantes para el

hombre. Se determinará la aparición de anticuerpos y se presentará el análisis de su relevancia para el ensayo en cuestión y para el hombre.
Los diseños experimentales deben ajustarse a las normativas aceptadas o dictadas por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud, ICH, EMA, y FDA y cumplir con Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).
Con excepción del hidróxido, fosfato de aluminio y aquéllos ya en uso autorizados por la Autoridad Sanitaria, los nuevos adyuvantes deberán presentar la evaluación preclínica, incluidos los efectos sobre el sistema inmunológico. Lo mismo se indica para el caso de nuevos estabilizantes, conservadores o nuevos aditivos en general que no hubieran sido utilizados para las vías de administración ya conocidas.
Los estudios sobre efectos farmacodinámicos deben enfocar principalmente dos aspectos: las características de la respuesta inmune y la capacidad de protección frente a los organismos patógenos.
Debe presentarse los datos sobre curva dosis-efecto y ensayo de potencia en los casos que corresponda. Se presentarán estudios comparativos con productos de referencia conocidos siempre que sea posible y se presentarán además, cuando corresponda, la comparación con los materiales de referencia apropiados. En los estudios de respuesta inmunogénica de las vacunas se presentarán datos sobre la cinética de aparición de los anticuerpos, media geométrica, inmunidad mediada por células, duración de la respuesta inmune y esquema de vacunación que justifiquen los esquemas propuestos para el humano. En el caso de vacunas ADN, se presentará los resultados de esta evaluación en relación a la generación de antígeno.
Se incluirá documentación acerca de ensayos de provocación que demuestren la protección inducida por la vacuna. Si la vacuna está destinada a la protección del recién nacido se presentarán ensayos realizados en animales gestantes, que evalúen la respuesta inmunológica del feto y el nivel de protección frente al estudio de provocación.
Para el caso de vacunas noveles se presentarán resultados de estudios in vivo e in vitro que evalúen las acciones secundarias del producto sobre los órganos y sistemas del organismo, especialmente sistema cardiovascular y respiratorio. Los estudios farmacocinéticos deberán tenerse en cuenta en el caso de nuevas formulaciones y/ o vías de administración alternativas (oral o intranasal).
Los estudios de toxicidad deberán incluir:

- Toxicidad por administración única: se presentarán como mínimo estudios realizados en una especie de mamíferos (con identificación de origen conocido) con una dosis que aporte un adecuado margen de seguridad. Entre las vías de administración se incluirá la propuesta para utilizar en humanos. La duración del período de observación deberá considerar la vida media y las características del producto.
- Toxicidad por administración reiterada: Son requeridos para las vacunas que requieren múltiples dosis en el humano. Deberán evaluarse reacciones de hipersensibilidad, inmunotoxicología y cuando sea necesario considerar

la posibilidad de reactividad cruzada con tejidos humanos normales (por ejemplo: vacunas de ADN).

- En el caso de las vacunas de ADN se presentarán resultados de la investigación de manifestaciones de autoinmunidad, inmunosupresión, tolerancia y presencia de anticuerpos (anti-ADN, anti-lgG y otros). Este estudio puede ser parte de los ensayos de Inmunogenicidad o de los estudios farmacológicos secundarios.

En el caso de vacunas que se pretendan administrar a embarazadas, se presentará los resultados de la evaluación de la seguridad del feto frente a la administración de la vacuna y la respuesta inmunológica producida.

Para vacunas que pueden ser utilizadas en mujeres en edad reproductiva el riesgo de toxicidad embriofetal y perinatal debe ser razonablemente excluido mediante documentación clínica y/o epidemiológica con datos sobre exposición al agente patógeno o vacunas relacionadas. En otros casos, debe considerarse la disponibilidad de modelos animales apropiados. Estos estudios también serán requeridos en el caso de nuevos adyuvantes, nuevos agentes conservadores, estabilizadores u otros aditivos.

Los estudios de potencial mutagénico serán requeridos para vacunas de ADN. También serán requeridos en el caso de nuevos agentes conservadores, estabilizadores u otros aditivos.

Los ensayos de oncogenicidad in Vivo e in Vitro serán necesarios en los casos de vacunas de ADN, cuando exista integración al ADN del huésped o extensa homología con el genoma humano, amplia distribución tisular o cuando el vector comprenda secuencias con potencial oncogénico o se pretende aplicar en forma reiterada en el tratamiento de enfermedades que no implican grave riesgo para la vida. También serán requeridos en el caso de nuevos agentes conservadores, estabilizadores u otros aditivos.

Deberá evaluarse la tolerancia local de la formulación que se pretende emplear en el humano. Los efectos locales potenciales pueden ser evaluados a partir de los ensayos de toxicidad por administración única y reiterada.

3.1.b. Vacunas convencionales:

Para el caso de vacunas convencionales, deberá presentarse la información bibliográfica que respalde la información farmacodinámica o de seguridad para la formulación objeto de la solicitud de registro.

3.2 Información Clínica

3.2.a. Vacunas noveles:

Se requiere la presentación de estudios clínicos de Fase I, II y III.

Los estudios clínicos deberán estar dirigidos a la evaluación de la inmunogenicidad, seguridad y eficacia de la vacuna en estudios Fase I, II y III. La información deberá incluir la descripción detallada de los principales aspectos del protocolo y los métodos analíticos utilizados, haciendo énfasis en: – Diseño de la investigación y cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas

– Características de la población estudiada

– Resultados

– Evaluación estadística de los resultados.
– Presentación de resultados clínicos y de laboratorio
– Discusión y conclusiones
– Estudios Farmacológicos Fase I y II que evalúen:

Farmacocinética: Estudios que evalúen la farmacocinética en seres humanos en el caso de nuevas vacunas conjugadas, nuevas vías de administración, vacunas de ADN, estabilizadores, u otros aditivos.

Farmacodinamia: Dirigidos a estudiar la actividad de la vacuna, incluyendo título, clase, subclase y función de los anticuerpos específicos producidos, evaluación de la lnmunogenicidad dosis- respuesta, tiempo de aparición y duración de adecuados títulos de anticuerpos, inducción de la inmunidad celular, formación de inmunocomplejos o cualquier interacción que pueda afectar el sistema inmunológico. Estos estudios serán la base para la dosis recomendada en relación con la cantidad de antígeno, número e intervalo de tiempo entre las dosis de vacunación y posible necesidad de refuerzos.

En el caso de nuevas vacunas combinadas se deberá evaluar la posible interferencia inmunológica entre los antígenos, los efectos adversos en relación con la administración individual de los antígenos y la posible interferencia con vacunas cuya administración esté recomendada en el mismo período de tiempo en una población en particular.

Los datos de seguridad deberán estar relacionados con la administración de dosis simples y repetidas, tanto en el ámbito local en el sitio de la administración como reacciones sistémicas.

Estudios de Eficacia (Fase II y III): La eficacia de la vacuna deberá evaluarse en estudios randomizados controlados realizados en la población susceptible a la vacunación. Es recomendable que se inicien con la evaluación pre-exposición o con suficientes datos epidemiológicos de la enfermedad. En el caso de estudios no controlados deberán justificar las razones de su desarrollo.

Para el caso de nuevas vacunas que contengan antígenos para los cuales se encuentren establecidos los niveles de anticuerpos protectores, los estudios de inmunogenicidad se consideraran para establecer su eficacia.

El desarrollo de otros tipos de estudios clínicos, como estudios prospectivos fase III, estudios caso-control, estudios cohorte observación, serán evaluados según los antecedentes del disponibles para el tipo de antígeno.

Los ensayos clínicos de vacunas combinadas deben incluir la evaluación frente a los antígenos administrados de manera individual y demostrar las ventajas terapéuticas de la asociación, deberán asimismo incluir toda la información de los estudios clínicos que sustente la combinación según los lineamientos del Comité de Expertos de EMEA CPMP/BWP/477/97).

Los ensayos clínicos y las informaciones que de ellos deriven deberán cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas internacionalmente aceptadas. En caso de ensayos realizados en la Argentina deberán adjuntarse las autorizaciones según la Disposición ANMAT 5330/97 y sus modificatorias y el informe final del estudio aprobado por la ANMAT.

3.2.b Vacunas convencionales

En el caso de vacunas convencionales, y las obtenidas a partir de cepas o combinaciones de antígenos, de eficacia y seguridad demostrada, no es imprescindible la presentación de estudios clínicos de Fase I, II y III originales. La información referida a eficacia deberá ser documentada sobre la base de la Bibliografía Internacional disponible. La necesidad de estudios clínicos se requerirá para la demostración de no-inferioridad con las vacunas comercializadas de eficacia y seguridad demostrada a la fecha.
Para el caso de vacunas convencionales que propongan nuevos esquemas de inmunización o nuevas indicaciones de las ya autorizadas deberá presentarse información clínica que respalde el uso solicitado.
Cuando las vacunas a registrar sean vacunas precalificadas por la OMS, la documentación a presentar referida a la experiencia clínica será la misma que la presentada durante el proceso de precalificación.

13.- PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

Al momento del registro deberá presentarse un plan de vigilancia post registro

H E M O D E R I V A D O S

HEMODERIVADOS

i- OBJETIVO

La finalidad de este capítulo es conocer los requisitos generales y la documentación a presentar para solicitar el registro de productos Hemoderivados de Uso Humano

ii- INTRODUCCIÓN

Los hemoderivados de origen plasmático presentan algunas características especiales como consecuencia de la naturaleza biológica del material del que proceden. Así, por ejemplo, puede estar contaminado por agentes transmisores de enfermedades, especialmente virus. La seguridad de estos productos depende por tanto del control de los materiales de partida, del origen de los mismos y de los procesos de fabricación subsiguientes, incluida la remoción e inactivación de los virus.
Puesto que la calidad del producto terminado se ve afectada en todas las fases de su fabricación, incluida la recolección de sangre o plasma, todas las operaciones deben por consiguiente efectuarse conforme a un sistema adecuado de aseguramiento de la calidad y a las normas de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) vigentes.

iii-ÁMBITO DE APLICACIÓN

Esta capitulo aplica a los productos medicinales derivados de plasma y describe aspectos específicos relacionados a la manufactura y control de estos productos, en los cuales es indispensable una particular atención en las etapas de fabricación con el fin de minimizar el riesgo de contaminación microbiana en el producto final.

iv- GLOSARIO

Hemoderivados: Los hemoderivados son productos farmacéuticos obtenidos a partir de sangre o plasma humano, sometidos a procesos de industrialización y normatización que le confieren calidad y seguridad.

Unidad: Volumen de sangre total o de uno de sus componentes, obtenido por extracción única de un solo donante, en un sistema cerrado, apirógeno y estéril, en un único recipiente, conteniendo solución anticoagulante y preservativa. **Unidad De Sangre Total:** Unidad recolectada del sistema venoso de un solo

donante, en una única donación, en un sistema cerrado, apirógeno y estéril, en un único recipiente, conteniendo solución anticoagulante y preservativa, que no fue sometida a ningún proceso de separación física de sus componentes.

Hemocomponente (Componente): Parte de una unidad de sangre total separada de la misma por procesos físicos.
Procesamiento De Sangre: Conjunto de procedimientos físicos utilizados para la obtención de hemocomponentes a partir de unidades de sangre total o de otro hemocomponente.

Plasma: Porción líquida remanente después de la separación física de los elementos celulares de la sangre total, a través de procesos de sedimentación, centrifugación u obtenida por plasmaféresis.

Plasma Fresco: Plasma obtenido de una unidad de sangre total, en un sistema cerrado, utilizado o procesado dentro de un plazo máximo de 8 horas después de extraída la sangre.

Plasma Fresco Congelado (PFC): Plasma cuyo proceso de congelamiento se ha completado en un plazo máximo de 8 horas después de extraída la sangre, debiendo ser almacenado a temperatura no superior a los 20° C bajo cero.
Plasma Congelado: Plasma obtenido de una unidad de sangre total, separado en un sistema cerrado, cuyo proceso de congelamiento se ha completado en más de 8 horas después de la extracción debiendo ser almacenado a temperatura no superior a 20° C bajo cero.

Plasma Remanente: Plasma obtenido a partir de plasma fresco, plasma fresco congelado, o plasma congelado después de retirado uno o más hemocomponentes, debiendo ser nuevamente congelado y almacenado a temperatura no superior a 20° C bajo cero.

Plasma Recuperado: Plasma que no reúne los requisitos de plasma fresco, plasma fresco congelado, plasma congelado o plasma remanente y que se destina exclusivamente a la producción de hemoderivados, debiendo ser almacenado a temperatura no superior a 20° C bajo cero.

Plasma Humano para Fraccionamiento: Plasma usado exclusivamente en la producción de hemoderivados.

Plasmaféresis: Procedimiento de obtención de plasma a partir de la recolección de sangre total, donde los elementos celulares son recuperados y devueltos al donante durante la donación.

Unidad de Plasmaféresis: Volumen de plasma obtenido en un proceso único de plasmaféresis, de un solo donante, en un sistema cerrado, apirógeno estéril y en recipiente único.

Crioprecipitado: Preparado bruto conteniendo Factor VIII, obtenido de unidades de plasma provenientes de unidades de sangre total y/o unidades de plasmaféresis, a través de un procedimiento que incluye congelamiento, descongelamiento y centrifugación en frío.

Fraccionamiento De Plasma: Conjunto de procedimientos físicos y/o químicos utilizados para la obtención de productos hemoderivados, a partir de plasma.

Mezcla Inicial (Pool de Plasma): Volumen resultante de la mezcla de un número variable de unidades de plasma o unidades de plasmaféresis, utilizado como materia prima en el proceso de obtención de hemoderivados.

Producto Concentrado A Granel (Bulk Concentrado): Producto intermedio constituido por material concentrado y purificado, obtenido por procesamiento de la mezcla inicial.

Producto A Granel (Bulk Final): Solución estéril, apirógena, obtenida a partir del producto concentrado a granel, acondicionado en un único recipiente y debidamente identificado.

Producto Envasado: Producto estéril y apirógeno, envasado en un único ciclo de llenado aséptico, en envases definitivos y herméticamente sellados. **Inactivación / Remoción Viral:** Proceso validado, autorizado por la Autoridad Sanitaria competente, diseñado para remover / inactivar virus infecciosos.

v-PAUTAS PARA LA PRESENTACION DE SOLICITUDES DE AUTORIZACION DE HEMODERIVADOS

REQUERIMIENTOS PARA LA PRESENTACIÓN DEL DOSSIER

1 Formulario 2 Habilitación del elaborador y terceristas contratados 3 Evidencia de comercialización 4 Rótulos y prospectos **Recuerde que:**
Los requerimientos normativos para la presentación de solicitudes de inscripción en el registro de A.N.M.A.T para Hemoderivados son los generales aplicables a especialidades medicinales de origen biológico.
Ciertos aspectos específicos se describen a continuación

5- Método de elaboración

5.1 Plasma

5.1.1**. Origen**

El material de partida para la producción de hemoderivados debe ser obtenido y abastecido por instituciones hemoterapéuticas debidamente autorizadas por la autoridad sanitaria competente.

5.1.2 **Obtención de plasma**

El plasma para la obtención de hemoderivados de origen plasmático puede provenir de donaciones de sangre entera o ser obtenido por plamaféresis.

El plasma debe prepararse por un método que remueva células y detritos celulares tan completamente como sea posible y por un método diseñado de

forma tal que prevenga la introducción de microorganismos. No se deben agregar agentes antimicrobianos ni antifúngicos al plasma. Los envases deben cerrarse de forma de prevenir la contaminación.

5.1.3 **Características del plasma**

Debe cumplir con Normas Argentinas de Medicina Transfusional y Normas OMS en cuanto:

A. **Selección del donante:** Evaluación de los antecedentes y estado de salud actual del donante, enfermedades, evaluación de los medicamentos ingeridos durante los días previos a la donación, edad, hematocrito, peso ayuno, alergia, presión arterial, conductas de riesgo, antecedente de transfusiones etc
B. **Trazabilidad** -Debe haber un sistema que permita rastrear el trayecto de cada donación, tanto a partir del donante como a partir del producto terminado respetando totalmente la confidencialidad del donante
C. **Serología**

   Cada unidad de sangre debe ser analizada en la unidad hemoterapéutica de origen, utilizando métodos específicos y sensibles, para marcadores serológicos obligatorios por las Normas Argentinas de Medicina Transfusional
D. **Descripción del sistema de Garantía de calidad aplicado al suministro y al uso de plasma**

   Los procedimientos para determinar la idoneidad de las personas para donar sangre y plasma utilizados como materias primas para la fabricación de hemoderivados y los resultados del tamizaje de sus donaciones deben ser documentados por la institución hemoterapéutica pero debe establecerse un procedimiento operativo estándar que describa el sistema de información entre el centro de recolección de sangre y el laboratorio fabricante de forma que puedan informarse mutuamente.

5.1.4 **Clasificación del plasma**

Según el producto a elaborar es necesario la utilización de plasma que cumpla con determinadas características. Por lo tanto, se debe indicar si se parte de plasma fresco, plasma fresco congelado, plasma congelado, plasma recuperado, plasma remanente o crioprecipitado.

5.1.5 **Condiciones que debe reunir el plasma para ser aceptado para la producción de hemoderivados.**

El plasma humano para fraccionamiento debe cumplir con la monografía de plasma para fraccionamiento de Farmacopea Europea. El laboratorio productor debe definir los criterios de aceptación del plasma por ejemplo volumen de plasma obtenido en cada unidad, características físicas de cada unidad (aspecto, presencia de hemólisis), tiempo de almacenamiento a partir de la extracción, conservación durante el transporte, requerimientos de rotulación, registros de controles serológicos realizados etc

5.1.6 Re control de marcadores serológicos por el laboratorio productor de hemoderivados.

El laboratorio productor es responsable de la materia prima utilizada en la elaboración de sus productos por lo tanto realiza un re control de los marcadores

serológicos de los de plasma recibidos. Para dichos controles puede realizar un pool.
Se debe indicar.

- Tamaño del pool: número de unidades que forman el pool
- Marcadores virales a controlar
- Validación de detección de marcadores en el pool
- Registro de la liberación del pool
- Documentos escritos en los que se indique los pasos a seguir en caso que resulte reactivo el pool de plasma

5.1.7 **Formación del Pool de producción**
Se debe indicar**:**

- Tamaño
- Tiempo máximo de apertura de las unidades de plasma para la formación del pool
- Condiciones ambientales en las que se realiza la operación
- Técnicas de muestreo
- Controles de Proceso incluyendo controles serológicos por métodos validados de sensibilidad y especificidad adecuadas, actividad de factor VIII etc. Indicar técnicas y establecer criterios de aceptación
- Definir el tiempo de conservación de las contramuestras del pool.

5.2 Proceso de Fabricación

Las estrategias utilizadas en la manufactura de los derivados de plasma son críticas para la calidad y seguridad del producto.
La caracterización de los hemoderivados depende del producto y del método de elaboración, el cual generalmente tiene varias etapas de fraccionamiento y/o purificación como así también procedimientos específicos para la inactivación /remoción viral.
Los métodos de fraccionamiento/purificación utilizados en la elaboración incluyen métodos de precipitación físicos/químicos y métodos cromatográficos de intercambio iónico, afinidad etc. Los métodos de inactivación/remoción viral más frecuentes en la producción de hemoderivados son tratamiento solvente/detergente, pasteurización, calor por vapor, calor seco, nanofiltración etc.

En la monografía se debe indicar

- Diagrama de las etapas del proceso de fabricación señalando:
- Intermediarios obtenidos y descartados
- Controles de Proceso con sus respectivas especificaciones

5.2.1. Métodos de precipitación/purificación

- Descripción los métodos utilizados
- Variables a ajustar con sus respectivas especificaciones
- Controles de proceso

- Definir los puntos críticos de control

5.2.2 Método de Inactivación/ remoción viral

- Descripción del método de Inactivación (temperaturas tiempo de exposición, solventes/detergentes utilizados etc)
- Controles de proceso
- Especificaciones de restos de productos /reactivos utilizados
- En la Inactivación viral
- Validación del método de Inactivación.

5.2.3 Formulación

- Agregado de excipientes y/o estabilizantes
- No deben ser agregados conservadores a los hemoderivados de uso endovenoso. Los antibióticos no deben ser utilizados como conservadores ni con ningún otro propósito, en el procesamiento del plasma o en el producto final.
- Pueden ser utilizados estabilizantes a fin de prevenir la desnaturalización proteica de los hemoderivados.

5.2.4. Filtración esterilizante: Controles de proceso

- Establecimiento de tiempo máximo transcurrido entre la filtración y el llenado.
- Dosificación: Controles de llenado

5.2.5 Liofilización

- Variables (tiempo, temperatura etc)
- Controles realizados

5.2.6. Consistencia del método de producción

Enumerar los controles realizados en el proceso de elaboración en tres lotes del producto cronológicamente consecutivos fabricados en la escala usada para la comercialización

5.2.7. Caracterización completa del producto obtenido

Realización de análisis y ensayos límites que no so0n considerados controles de rutina en la liberación del producto.

6. Control de Calidad

6.1 API

- Controles de Identificación detallando método, estándar y especificaciones según Farmacopeas Europea.
- Controles de pureza con sus respectivas especificaciones según Farmacopea Europea.
- Controles de actividad biológica detallando método, estándar especificaciones según Farmacopeas Europea.

6.2 Excipientes / estabilizantes

Controles de Identificación pureza y valoración con sus respectivas especificaciones según Farmacopea Argentina, europea y USP

6.3 Envases

Todos los frascos - ampollas y tapones utilizados como envase primario de hemoderivados deben cumplir con los requisitos para envasado de productos inyectables.

Descripción ycontroles con sus respectivas especificaciones

6.4 Producto Terminado

- Controles de Identificación detallando método, estándar y especificaciones según Farmacopeas Europea.
- Controles de pureza con sus respectivas especificaciones según Farmacopea Europea.
- Controles de actividad biológica detallando método, estándar y especificaciones según Farmacopeas Europea.

7 Estabilidad

7.1 Estabilidad en tiempo real y temperatura propuesta ☐Estabilidad en envase de venta propuesto:

- Nº de lotes estudiados: 3 lotes de producto terminado representativos de los usados en la manufactura o producción escala
- Controles realizados con sus respectivas especificaciones: que permitan detectar cambios en identidad, pureza y actividad
- Condiciones extremas de temperatura y las posibles degradaciones
- Frecuencia de análisis: si el tiempo propuesto es mayor a 1 año, los controles deberán realizarse cada 3 meses durante el primer año, cada 6 durante el segundo año y luego anualmente

Si el producto es liofilizado:

7.2 Estabilidad del reconstituido

- Se debe demostrar la estabilidad del producto en el máximo periodo de almacenamiento especificado en el envase.
- Estabilidad en tiempo (horas/ días) real propuesto
- Nº de lotes estudiados
- Controles realizados con sus respectivas especificaciones