

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
		REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
		EVALUACIONES	Versión No. 02
		GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 1 de 53

GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 2 de 53

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. OBJETIVO.....	3
GENERAL	3
ESPECÍFICO	3
3. ALCANCE	4
4. DEFINICIONES.....	4
5. SIGLAS	6
6. BASE LEGAL.....	6
7. BIBLIOGRAFÍA	6
8. DESARROLLO	7
A- Documentación para evaluar por técnicos de ÁREA QUÍMICA:	7
B. Documentación para evaluar por técnicos de ÁREA MÉDICA:.....	22
C. LIBERACIÓN DE LOTES DE VACUNAS.....	52
9. CONTACTO	53

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 3 de 53

1. INTRODUCCIÓN

La evaluación regulatoria y el control de la calidad, seguridad y consistencia de la producción de vacunas, es materia de Interés Internacional asociada a enfermedades infecciosas; estas presentan un desafío para la comunidad de científicos y laboratorios farmacéuticos, quienes utilizan todos sus recursos para encontrar una opción curativa y/o preventiva, ya sea utilizando técnicas novedosas y vanguardistas, como las más tradicionales, para lograr impacto de estas.

Una de las actividades primordiales de la Dirección Nacional de Medicamentos es asegurar la calidad y seguridad de los medicamentos, especialmente en aquellos requieren condiciones especiales para su producción, almacenamiento, transporte, distribución y suministro como en el caso de las vacunas.

Esta guía está dirigida para establecer los requisitos necesarios para la evaluación técnica – científica de nuevas vacunas desarrolladas, que se utilizarán para realizar estudios clínicos, previo a su autorización.


2. OBJETIVOS

GENERAL

Proveer al investigador e instituciones o centros de investigación, que deseen realizar ensayos clínicos en El Salvador, una guía sobre los requisitos para la evaluación de Vacunas como productos de investigación.

ESPECÍFICOS

- Describir la documentación y requisitos básicos que deberán presentarse para la evaluación de vacunas en etapa de investigación.
- Orientar al investigador y patrocinador sobre el contenido de la documentación necesaria para cubrir cada etapa del desarrollo de la vacuna en investigación.


 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 4 de 53

3. ALCANCE

Estudios clínicos de Fases I, II y III de vacunas en investigación; estudios de vacunas ya registradas ante la DNM, que deseen evaluarse para respaldar nuevas indicaciones terapéuticas, nueva posología o nueva forma farmacéutica con propósito de registro, para dar cumplimiento a los requisitos establecidos en las guías de BPC. La Dirección Nacional de Medicamentos podrá reconocer, de manera oficial, decisiones, informes o información relevante de ensayos clínicos de agencias reguladoras de medicamentos que han sido certificadas con nivel IV, por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), así como por autoridades sanitarias de los Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Australia, Suiza, Japón y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y de otros países que dispongan de reglamentación específica para la regulación de Ensayos Clínicos. Asimismo, debido a las constantes actualizaciones de normativas técnicas y de calidad en investigación clínica, la Dirección podrá reconocer y utilizar requisitos y actualizaciones de organismos certificadores e internacionalmente reconocidos y otros cuerpos regionales o internacionales para la evaluación del protocolo de investigación.


4. DEFINICIONES

- **Buenas prácticas clínicas (BPC):** un estándar internacional para una rigurosa conducta ética y de alta calidad en la investigación clínica, particularmente en relación con aspectos del diseño, realización, análisis, mantenimiento de registros, auditoría e informes de ensayos clínicos con sujetos humanos. Los estándares de BPC son establecidos por ICH bajo el Tema E 6 (R1).
- **Buenas prácticas de fabricación (BPF):** parte de la garantía de calidad que garantiza que los productos se produzcan y controlen de manera consistente con estándares de calidad apropiados para su uso previsto y según lo requiera la autorización de comercialización o especificación del producto. Se ocupa de ambos, producción y control de calidad.
- **Contaminación cruzada:** contaminación de un material de partida, producto intermedio o producto terminado con otro material de partida o producto durante la producción.
- **Contaminación:** la introducción no deseada de impurezas de naturaleza microbiológica o química, o de materias extrañas, dentro o sobre un material de

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 5 de 53

partida o intermedio durante la producción, muestreo, envasado o reembalaje, almacenamiento o transporte.

- **Control en proceso:** verificaciones realizadas durante la producción para monitorear y, si es necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto se ajusta a las especificaciones. El control del entorno o del equipo también puede ser considerado como parte del control en proceso.
- **Eliminación viral:** un proceso para mejorar la seguridad viral mediante la partición de virus de los componentes de interés.
- **Enfermedad infecciosa:** son causadas por microorganismos patógenos como las bacterias, los virus, los parásitos o los hongos. Estas enfermedades pueden transmitirse, directa o indirectamente, de una persona a otra. Las zoonosis son enfermedades infecciosas en los animales que pueden ser transmitidas al hombre.
- **Ensayos Clínicos:** Un ensayo clínico es una evaluación experimental de un medicamento o dispositivo médico en seres humanos para evaluar su seguridad y eficacia. Cuando se compara un producto experimental con un producto ya aprobado y utilizado en la práctica habitual permite conocer si el fármaco bajo investigación ofrece más beneficios respecto al medicamento ya existente.
- **Estudios Preclínicos:** Investigación que se realiza utilizando animales para descubrir si un medicamento, un procedimiento o un tratamiento tiene posibilidades de ser útil. Los estudios preclínicos se llevan a cabo antes de realizar cualquier prueba en seres humanos.
- **Fabricación:** todas las operaciones de compra de materiales y productos, producción, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución del producto.
- **Inactivación viral:** un proceso de mejora de la seguridad viral, en el que los virus son "asesinados" intencionalmente.
- **Lote:** cantidad definida de materia prima o producto fabricado en un solo proceso o serie de procesos para que se espere que sea homogéneo
- **Producción:** todas las operaciones involucradas en la preparación de la vacuna, procesamiento, envasado y etiquetado, para su finalización como producto terminado.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 6 de 53

- **Producto a granel:** cualquier producto que haya completado todas las etapas de procesamiento, pero sin incluir llenado aséptico y envasado final.
- **Vacuna:** material que contiene microorganismos vivos atenuados, inactivados, subunidades o toxoides capaces de inducir o generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos.

5. SIGLAS


- **DNM:** Dirección Nacional de Medicamentos
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OPS:** Organización Panamericana de la Salud
- **US FDA:** United States Food and Drug Administration
- **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos

6. BASE LEGAL

- Ley de Vacunas: Artículos 1, 2, 14 y 15.
- Ley de Medicamentos: Artículos 1, 2, 3, 6 literales d, m; artículo 15 numeral 1, literal i, y Artículo 29.
- Reglamento General de la Ley de Medicamentos: Artículo 10.

7. BIBLIOGRAFÍA

- US FDA Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19: Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research June 2020.
- European Medicines Agency. Clinical evaluation of new vaccines. European Medicines Agency 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines>
- US FDA Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19. Guidance for Industry, October 2020
<https://www.fda.gov/media/142749/download>
- US FDA Guidance for Industry: Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product, January 1999, <https://www.fda.gov/media/73614/download>.
- European Medicines Agency Guideline on Influenza vaccines – Quality module

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 7 de 53

<https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality>

8. DESARROLLO

8.1. DOCUMENTACIÓN PARA EVALUAR POR TÉCNICOS DE ÁREA QUÍMICA:

A.1- Información general

- Documentación legal
- Certificado de producto farmacéutico o Certificado de libre Venta
- Certificado de buenas prácticas de manufactura de todos los participantes en el proceso de fabricación
- Certificado de liberación de lote emitido por la agencia reguladora del país de origen
- Lista de países donde se encuentra registrada o ha sido sometida la solicitud para evaluación.
- Resumen de las características del producto y resumen del protocolo de producción y control de los lotes.

A.2- Sustancia activa


A.2.1- Fabricación

Datos suficientes para respaldar la fabricación de la sustancia farmacéutica y el producto farmacéutico para garantizar la calidad y consistencia de la vacuna que se ha producido.

Un mínimo de tres calificaciones de desempeño del proceso, por instalación de fabricación para respaldar la consistencia de la calidad de la vacuna.

Además, parámetros críticos del proceso y controles en proceso de operaciones específicas de la unidad, deben estar calificados / validados.

Debe proporcionarse evidencia de que todas las sustancias farmacéuticas y el producto farmacéutico en los sitios de fabricación, incluidos los sitios de prueba, están debidamente calificados / validados para garantizar que el equipo / proceso cumple con todas las especificaciones predeterminadas / propósitos previstos y el proceso de producción está

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 8 de 53


controlado y opera con supervisión de calidad consistente con los requerimientos de buenas prácticas de manufactura.

Si se utiliza más de una planta de fabricación para producir sustancia activa y el producto terminado, se deben proporcionar datos para respaldar la coherencia de la calidad de la vacuna entre los centros de producción.

A.2.2 Control de sustancias farmacéuticas y productos farmacéuticos

Con el objeto de respaldar la seguridad y eficacia de la vacuna, es necesaria la siguiente documentación:

- Materiales críticos de partida, utilizados en la fabricación.
- Control de materiales de partida, incluido el historial y calificación de los bancos celulares y virales, identificación de todos los materiales de origen animal utilizados para cultivos celulares y virus crecimiento y excipientes de producto terminado.
- Plan de evaluación y mitigación para potenciales agentes adventicios.
- Caracterización para identificar y comprender las propiedades críticas que afectan el rendimiento y la estabilidad.
- Descripción detallada del sistema de control de calidad para todas las etapas de fabricación, incluido el programa de pruebas de calidad para productos en proceso / intermedios y calidad para la sustancia activa y para el producto terminado para su lanzamiento.
- Metodología analítica y calificación/validación de todos los indicadores de calidad.
- Datos de validación de los ensayos utilizados para evaluar los aspectos críticos de calidad de la vacuna, como: pureza, identidad y potencia.
- Historial del desarrollo de las sustancias activas
- Historial del desarrollo del producto formulado
- Historial de cambios en el proceso de fabricación introducidos en lotes de fase 1, 2 y 3, incluida la comparabilidad analítica de dichos lotes de sustancia activa.
- Datos de calidad sobre la liberación de lotes y pruebas de caracterización complementarias, donde se evalúe el impacto de los cambios realizados durante las etapas de desarrollo, en los atributos de calidad de la sustancia activa.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 9 de 53


- Listado de los estudios clínicos y donde se declare:
 - los números de lote del producto utilizados en cada etapa,
 - lotes de sustancia activa utilizada para la fabricación de cada lote formulado,
 - proceso de fabricación utilizado y el sitio de fabricación,
 - certificados de análisis de cada lote
 - información sobre lotes rechazados.
- Un plan de estabilidad que incluya pruebas indicadoras de seguridad y datos de estabilidad de todos los lotes de desarrollo, clínicos y comerciales. Datos de estabilidad a corto plazo, reflejando las condiciones de almacenamiento durante el transporte y distribución y en clínicas y cubriendo el tiempo desde la preparación de la dosis hasta administración esperada.
- Deben establecerse especificaciones de calidad adecuadas para todos los lotes de producto terminado, los resultados de las pruebas para los lotes de vacunas finales deben enviarse en la solicitud de nuevo fármaco en investigación.
- Información del proceso aséptico, incluidos los estudios de validación adecuados.
- Una descripción de los procesos de filtración y esterilización, así como su validación. La despirogenización de los sistemas de cierre de envases, si procede, también debería ser proporcionado.
- Condiciones de almacenamiento, incluida la integridad del cierre del recipiente, deben validarse.

A.2.3 Descripción y caracterización

A.2.3.1 Descripción

Debe proporcionar una descripción clara del fármaco, nombre biológico (incluida la designación de la cepa y/o clon utilizado) o el nombre químico. Se debe proporcionar el nombre USAN.

La descripción también debe incluir la fuente de las células, incluidos los microorganismos de los cuales derivan las sustancias activas, componentes de las fracciones celulares o antígenos purificados, propiedades fisicoquímicas de la sustancia farmacéutica sintética.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 10 de 53

Cualquier modificación química o conjugación de la sustancia farmacológica debe describirse en detalle. Además, una lista de cualquier sustancia inactiva, que puede estar presente en la sustancia farmacéutica.


A.2.3.2 Caracterización

Debe contener una descripción de todas las pruebas analíticas realizadas para caracterizar la sustancia farmacológica con respecto a su identidad, pureza, potencia y estabilidad.

Deberá presentarse además los resultados de las pruebas tabulados y legibles, copias de cromatogramas y espectros, fotografías de geles o inmunotransferencias, histogramas de análisis citométrico, u otros formatos apropiados, resultantes de las pruebas. Los resultados de los ensayos cuantitativos deben presentarse como datos reales, no generalmente como "Pasa" o "No pasa".

A.2.3.2.1 Caracterización fisicoquímica

- Espectrometría UV / visible o de masas;
- Análisis de aminoácidos;
- Secuenciación de aminoácidos o ácidos nucleicos;
- Análisis de carbohidratos y, si procede, secuenciación;
- Mapeo de péptidos; Determinación del enlace disulfuro;
- Electroforesis en gel de poliacrilamida y dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE) (reducido y no reducido);
- Enfoque isoelectrónico (1D o 2D);
- Varios métodos cromatográficos como HPLC, GC, LC o Cromatografía de capa fina; Espectroscopia de resonancia magnética nuclear; y / o ensayos para detectar proteínas relacionadas, incluidas las desamidadas, oxidadas, procesadas y formas agregadas y otras variantes, como sustituciones de aminoácidos y aductos / derivados y otros contaminantes del proceso como reactivos sulfhidrilo, urea, proteínas residuales del huésped, ADN residual y endotoxina.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 11 de 53

A.2.3.2.2 Actividad biológica

- Pruebas de identidad específicas como el análisis de transferencia Western o ELISA;
- Análisis citométrico;
- Pruebas de neurovirulencia, si corresponde;
- Serotipificación;
- Tipificación electroforética;
- Estudios de inactivación;
- Ensayos de neutralización; y
- Valoraciones.

Es importante incluir la descripción y los resultados de todas las pruebas biológicas *in vivo* e *in vitro* relevantes (bioensayos), realizados al lote estándar de referencia del fabricante u otros lotes relevantes para demostrar la potencia y actividad (es) de la sustancia farmacológica. Debe incluirse una descripción completa del protocolo utilizado para cada bioensayo, los estándares de control utilizados, la validación de la variabilidad inherente de la prueba, y los límites de aceptación establecidos para cada ensayo.


A.2.4 Fabricante

A.2.4.1 Instalaciones

Comprendida por información relativa a las instalaciones, para demostrar que estas cumplen con las características adecuadas de diseño y equipamiento necesario para evitar la contaminación y garantizar la obtención de un producto de calidad.

Entre la información de utilidad, puede incluirse:

- Nombre (s), dirección (es), de todos los fabricantes que participan en el proceso.
- Validación de los sistemas aclimatación de la planta (calefacción, ventilación y aire acondicionado)
- Control y clasificación de áreas, diferenciales de presión y características de contención donde sea necesario.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 12 de 53

- descripción breve y narrativa de los procedimientos y / o características de diseño de las instalaciones para el control de contaminación, contaminación cruzada y contención
- Equipo de fabricación, debidamente calificado
- Equipo crítico, tanto para la sustancia activa como para el producto terminado.
- Limpieza de las instalaciones y controles.

A.2.5 Método de fabricación.

A.2.5.1 Materias primas.

Deberá proporcionarse una lista de todos los materiales utilizados (medios de cultivo, tampones, resinas para síntesis de péptidos, productos químicos, columnas, etc.) utilizados en la fabricación de la sustancia farmacéutica, y sus pruebas y especificaciones.


Es necesario incluir los certificados de análisis de los proveedores de los materiales utilizados, así como los criterios de aceptación del fabricante.

Deberá describirse los reactivos utilizados en todas las etapas de la fabricación (anticuerpos monoclonales, enzimas, otras proteínas, aminoácidos, glicolípidos), incluida la identificación del vendedor / proveedor, la especificidad y origen, incluido el esquema de fabricación, así como sus respectivos certificados de análisis. Los gases de proceso (aire comprimido, dióxido de carbono, nitrógeno) y el agua son consideradas materias primas.

A.2.5.2 Diagramas de flujo

Es necesario presentar una representación visual completa del flujo del proceso de fabricación.

Para varios fármacos preparados a partir de una sola cepa, un diagrama de flujo común es aceptable, a través del ciclo de propagación y cosecha, con indicaciones de dónde se divide el procesamiento. Este diagrama de flujo debe mostrar los pasos

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 13 de 53

en producción, equipo y materiales utilizados, sala o área donde se realiza la operación.

A.2.5.2.1 Descripción detallada de los procesos de propagación

Debe proporcionarse información detallada de todo animal utilizado para la propagación de microorganismos, o la producción de proteínas recombinantes, para su uso como vacunas debe incluir:

- La especie y la edad de los animales;
- El estado de salud de los animales, por ejemplo, libres de patógenos específicos;
- Los resultados del cribado de agentes adventicios;
- Las prácticas de cría de animales, por ejemplo, procedimientos de cuarentena, utilizados para garantizar la idoneidad de los animales;
- El seguimiento veterinario y de laboratorio utilizado para garantizar la idoneidad de los animales;
- Una descripción de la inoculación de los animales; y
- Una descripción de los tejidos recolectados y el método de recolección.


A.2.5.2.2 Fuentes de virus

Debe incluir una descripción detallada de la semilla de virus utilizada para la producción de la vacuna.

- La fuente original del virus
- El historial de paso de las cepas del virus
- Detalles del sistema de lotes de semillas
- Las técnicas de cultivo para el mantenimiento de semillas de virus

A.2.5.2.3 Fuentes celulares

Descripción detallada del sustrato celular (líneas celulares), así como su origen, ya sea animal (insectos, así como humanos y otros mamíferos), fungi, vegetal o procariontes.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 14 de 53

Información sobre los sistemas de lotificación de las líneas celulares, ya sean utilizados como componentes de vacunas (células completas o subunidades), o como sustrato celular para propagación de virus, productos de ADN recombinante o vacuna polinucleotídica.

Todos los procedimientos específicos utilizados para generar el sustrato celular deben estar bien documentados, pueden incluir, por ejemplo:


- fusión celular,
- selección,
- transfección,
- aislamiento de colonias,
- clonación,
- amplificación de genes y,
- adaptación a condiciones o medios de cultivo específicos.

El patrón de crecimiento y aspecto morfológico de las líneas celulares, desde el banco de células maestras hasta el final de células de producción.

A.2.5.2.3.1 Células microbianas

Descripción de la especie, cepa y genotípico conocido, características fenotípicas del microorganismo a partir del cual el fármaco es derivado. Células microbianas y sus derivados utilizados como sustancia farmacéutica de vacuna, se incluyen vacunas de células completas (vivas o muertas), lisado crudo o inmunógenos purificados, productos de ADN recombinante, conjugados y vacunas de ADN plasmídico.

Descripción completa de la célula: origen del aislado, especies, bioquímica (perfil de fermentación, etc.), Identificador de cepa y características identificativas específicas (serotipo, etc.), virulencia (método de atenuación, si se realiza), caracterización genética, si se conoce (marcadores, inserciones, deleciones, etc.), plásmidos y estabilidad genética.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 15 de 53

A.2.5.2.3.2 Células animales:

Es de suma importancia detallar los procesos y acciones implementadas para el control de agentes adventicios, los cuales plantean un riesgo potencialmente mayor para los humanos si no se controla adecuadamente.

A.2.5.2.3.3 Sistema de banco celular


- Debe proporcionarse una descripción de los procedimientos de banco celular utilizados, que incluya:
 - El sistema bancario utilizado;
 - El tamaño de los bancos de células;
 - El contenedor y el sistema de cierre utilizados;
 - Una descripción detallada de los métodos, reactivos y medios utilizados para la preparación de los bancos de células;
 - Las condiciones empleadas para la criopreservación y el almacenamiento;
 - Controles en proceso; y
 - Condiciones de almacenamiento

El sistema de banco celular generalmente consta de dos niveles: un Banco de células maestras (MCB) y un Banco de células de trabajo (WCB) generado a partir del Banco de células maestras (MCB) para la fabricación de vacunas.

A.2.5.2.3.3.1 Banco de células maestras

La Identificación de las células que comprenden el Banco de células maestras (MCB), deberá incluir la siguiente información:

- El método biológico o químico utilizado para derivar el banco de células;
- Bioquímica (marcadores de superficie celular, análisis de isoenzimas, proteína específica o ARNm, etc.);
- Características identificativas específicas (morfología, serotipo, etc.);
- Cariología y tumorigenicidad;
- Marcadores de virulencia;
- Marcadores genéticos;

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 16 de 53

- Pureza de la cultura; y
- Medios y componentes (por ejemplo, suero)

A.2.5.2.3.3.2 Banco de células de trabajo

Debe contener una descripción de los procedimientos utilizados para derivar el Banco de células de trabajo (WCB) a partir del Banco de células maestras (MCB). La descripción debe incluir el sistema de identificación, utilizado para la WCB, así como los procedimientos de almacenamiento y catalogación de WCB. Los ensayos utilizados para la calificación y caracterización de cada nueva WCB deben incluirse con los resultados de esos ensayos para la WCB actualmente en uso.

A.2.5.2.3.4 Células del fin de producción (EPC)

Para sustancias farmacológicas derivadas de r-DNA, una descripción detallada de la caracterización del EPC que demuestre que el sistema de producción biológica es consistente durante el crecimiento.


A.2.5.2.4 Cosecha y crecimiento celular

La descripción debe contener suficientes detalles para respaldar la consistencia de la fabricación de la sustancia farmacéutica.

A.2.5.2.4.1 Propagación:

Cada paso en la propagación desde la recuperación de la WCB hasta la cosecha de cultivos (etapas de crecimiento):

- Los medios utilizados en cada paso (incluida la calidad del agua), con detalles de su preparación y esterilización;
- La inoculación y el crecimiento de cultivos iniciales y subcultivos, incluidos los volúmenes, tiempo y temperatura de incubación (es);
- Cómo se realizan las transferencias;
- Precauciones tomadas para controlar la contaminación;
- Pruebas en proceso que determinan la inoculación del sistema de cultivo principal;

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 17 de 53

- Pruebas en proceso para garantizar la ausencia de agentes adventicios, incluidas las pruebas en células de cultivo, si procede;
- La naturaleza del sistema de cultivo principal, incluidas las condiciones de funcionamiento y parámetros de control (por ejemplo, temperatura de incubación, estática frente a agitada, aeróbico frente a anaeróbico, recipientes de cultivo frente a fermentador, volumen de fermentador o número y volumen de recipientes de cultivo);
- Los cultivos de células de control paralelos, si corresponde, incluido el número y el volumen de recipientes de cultivo;
- Inducción de antígeno, si corresponde; y
- El uso de antibióticos en el medio y la justificación, si corresponde

A.2.5.2.4.2 Cosecha

Debe declararse la descripción de los métodos utilizados para la separación de la sustancia farmacéutica cruda del sistema de propagación (precipitación, centrifugación, filtración, etc.), de estos, deberá proporcionarse los siguientes datos:

- Los parámetros del proceso monitoreados;
- Los criterios para la recolección;
- La determinación de los rendimientos; y
- Los criterios para agrupar más de una cosecha, si corresponde.


A.2.5.2.4.3 Purificación y procesamiento posterior

Descripción de los métodos y materiales mediante los cuales las formas intermedias y la masa final del fármaco se separan, concentrado de las células, medios, disolventes o soluciones utilizadas en el proceso de producción.

A.2.5.2.4.4 Inactivación (si corresponde)

Descripciones para:

- Cómo se verifica la pureza del cultivo antes de la inactivación;
- El (los) método (s) y agente (s) utilizados para la inactivación;

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 18 de 53

- El método o métodos emprendidos para prevenir la agregación y asegurar una homogeneidad acceso de agentes inactivantes.
- La etapa de la producción en la que se realiza la inactivación o la matanza; y
- Los parámetros que se controlan.

A.2.5.2.4.5 Purificación (si corresponde)

Descripciones para:

- Los métodos utilizados, incluido el equipo especializado, como columnas; ultracentrifugación, ultrafiltración y reactivos personalizados como anticuerpos monoclonales.
- Los parámetros del proceso monitoreados;
- La determinación de los rendimientos;
- Pruebas en proceso (por ejemplo, sensibilidad y especificidad de ELISA);
- Control de esterilidad o carga biológica y las precauciones tomadas para prevenir contaminación durante la purificación;
- La reutilización y / o regeneración de columnas y adsorbentes.


A.2.5.2.4.6 Controles de proceso

Para todas las pruebas en proceso indicadas en los diagramas de flujo, deberá proporcionarse una breve descripción de los procedimientos y métodos de prueba utilizados para el muestreo.

A.2.5.2.4.7 Validación del proceso

Proporcionar un informe resumido, que incluya protocolos y resultados, para la validación.

De cada proceso o parámetro crítico, que afecte directamente las especificaciones de la sustancia farmacéutica, es decir, que influya directamente en la aceptación o rechazo de un lote. El rigor estadístico, en lo que se refiere a especificaciones y calidad, debe documentar la variabilidad en cada proceso. Así mismo se debe evaluar los cambios en los procesos, si hubiere.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 19 de 53

A.2.6 Perfil de impurezas

Esta sección debe incluir una discusión sobre las impurezas en el fármaco. La identidad y la cantidad de impurezas junto con los datos analíticos (geles, elución perfiles, Western blots, etc.) que soportan el perfil de impurezas. Impurezas que deberían ser caracterizadas y cuantificadas.

- Impurezas relacionadas con el producto (variantes o alteraciones del antígeno que se producen durante el procesamiento almacenamiento)
- Impurezas relacionadas con el proceso - componentes de los medios; - proteínas de sustrato celular o ácidos nucleicos; o - Procesar reactivos que no hayan sido eliminados por el proceso de purificación.

A.2.7 Sistema de lotificación

Descripción del proceso de asignación de los números de lotes.

A.2.8 Contenedor y sistema de cierre


Una descripción del envase y el sistema de cierre, y su compatibilidad con el fármaco. Si la sustancia farmacológica es destinada a ser estéril, deberá proporcionarse evidencia de la integridad del recipiente y del cierre durante la duración del período de vencimiento propuesto.

A.2.9 Estabilidad de la sustancia farmacéutica

Información sobre la estabilidad de la sustancia farmacológica y cualquier material en cada paso de retención.

A.3 PRODUCTO TERMINADO.

Información sobre el medicamento final, incluidas todas las sustancias medicamentosas y excipientes en el producto final. Si se utilizan preparaciones o mezclas patentadas como componentes, la información proporcionada debe incluir una declaración completa de composición. Para todos los ingredientes de origen humano o animal, deberá presentarse resultados de pruebas o certificados de análisis que demuestren ausencia de agentes contaminantes.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 20 de 53

A.3.1 Composición y caracterización

Deberá proporcionarse una lista de todos los componentes del medicamento, incluidos las sustancias medicamentosas.

A.3.1.1 Formula cuali-cuantitativa

A.3.1.1.1 Excipientes:

Los componentes inactivos con la justificación de la inclusión de cada uno en el producto final. Además, debe incluir certificados de análisis, resultados de pruebas analíticas u otra información que describa o identifique cada excipiente:

- Diluyentes (la molaridad, el pH deben incluirse para estos);
- Agentes de carga;
- Adsorbentes (distintos de los adyuvantes); y
- Estabilizadores (por ejemplo, azúcares, agentes humectantes).
- Monografía de cada excipiente.

Cada conservante debe identificarse según nombre químico, así como por cualquier nombre comercial, además, deberá proporcionarse una justificación para la inclusión de conservantes en productos farmacéuticos de dosis única. También es necesario proporcionar las especificaciones y métodos analíticos para los excipientes.

A.3.2 Pureza e impurezas


Información sobre la pureza del producto final, incluyendo:

Identificación y cuantificación de impurezas, incluidos los productos de degradación, inherentes a la forma de dosificación final. Si se sabe que se introducen o forman impurezas durante la producción del medicamento, los límites aceptables de estas impurezas deben ser determinados e incluido en las especificaciones.

A.3.3 Potencia

Debe proporcionarse una descripción del ensayo de potencia del medicamento.

Debe presentarse información sobre la sensibilidad, especificidad y variabilidad del ensayo.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 21 de 53

A.3.4 Fabricante e instalaciones

El (los) nombre (s) y la (s) dirección (es) de todos los fabricantes involucrados en la fabricación y prueba del producto farmacéutico, incluidos los contratistas, y debe incluirse una descripción de la responsabilidad o responsabilidades de cada uno.

A.3.5 Métodos de fabricación

Descripción detallada del flujo del proceso de fabricación del producto farmacéutico elaborado a granel y terminado, incluidas las operaciones de esterilización, procedimientos asépticos, liofilización y envasado. Cuadro que indique el paso de producción, el equipo y los materiales utilizados, y una lista de los controles y pruebas en proceso realizados en el producto en cada paso.

A.3.5.1 Validación del proceso de fabricación

A.3.5.1.1 Especificaciones y métodos


Una descripción de todos los métodos de prueba seleccionados para asegurar la identidad, pureza, fuerza y / o potencia, así como la consistencia de lote a lote del producto terminado y las especificaciones utilizadas para el medicamento. Certificados de análisis y resultados analíticos durante al menos tres lotes consecutivos, controles en proceso, críticos e intermedios del proceso, Sistema de lotificación y resultados de consistencia entre los lotes.

A.3.5.1.2 Resultados de la validación

Los resultados de los estudios que validan la especificidad, sensibilidad y variabilidad de cada método, utilizado para las pruebas de liberación. Cuando corresponda, esto debe incluir descripciones de estándares de referencia y su validación.

A.3.6 Sistema de contenedor y cierre

Una descripción del envase y el sistema de cierre, y su compatibilidad con el medicamento. Información detallada sobre el (los) proveedor (es), la (s) dirección (es)

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 22 de 53

incluir los resultados de las pruebas de compatibilidad, toxicidad y biológicas. Así mismo pruebas que determinen la integridad del sistema de cierre.

A.3.7 Liofilización

Se debe proporcionar un resumen de validación para la liofilización del medicamento que incluya:

- Una descripción narrativa de la validación (o protocolo);
- Certificación de que se han completado la calificación de instalación (IQ) y la calificación operativa (OQ);
- Un resumen de los datos de validación;
- Explicación de todas las excursiones o fallas; y
- Informes de desviaciones y resultados de investigaciones de todas las excursiones o fallas.

A.4 Estabilidad del producto farmacéutico

- Indicar el período de fecha de vencimiento propuesto para el medicamento y condiciones de almacenamiento recomendadas.
- Los criterios para determinar la fecha de vencimiento, desde que comienza el período de fecha de fabricación, debe definirse.
- Para productos liofilizados debe proponerse la vida después de la reconstitución.


Completo con cada una de sus partes, protocolo, datos de estabilidad (tablas de resultados etc).

Etiquetado primario y secundario, debe cumplir con la regulación vigente para etiquetado de productos farmacéutico

8.2. DOCUMENTACIÓN PARA EVALUAR POR TÉCNICOS DE ÁREA MÉDICA:


B.1 Información sobre datos de estudios no clínicos.

B.1.1 Generalidades: Cada estudio deberá tener un protocolo escrito aprobado que indique claramente los objetivos y todos los métodos para la realización del estudio. El protocolo deberá contener, según corresponda, la siguiente información:

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 23 de 53

- Un título descriptivo y una declaración del propósito del estudio.
- Identificación de los artículos de prueba y control por nombre, número de resumen químico o número de código.
- El nombre del patrocinador y el nombre y la dirección del centro de pruebas en el que se realiza el estudio.
- El número, rango de peso corporal, sexo, fuente de suministro, especie, cepa, subcepa y edad del sistema de prueba.
- El procedimiento para la identificación del sistema de prueba.
- Una descripción del diseño experimental, incluidos los métodos para el control del sesgo.
- Una descripción y / o identificación de la dieta utilizada en el estudio, así como los disolventes, emulsionantes y / u otros materiales utilizados para solubilizar o suspender los artículos de prueba o control antes de mezclarlos con el portador. La descripción debe incluir especificaciones para los niveles aceptables de contaminantes que se espera razonablemente que estén presentes en los materiales dietéticos y que se sabe que pueden interferir con el propósito o la realización del estudio si están presentes en niveles superiores a los establecidos por las especificaciones.
- Cada nivel de dosificación, expresado en miligramos por kilogramo de peso corporal u otras unidades apropiadas, del artículo de prueba o control que se va a administrar y el método y frecuencia de administración.
- El tipo y frecuencia de las pruebas, análisis y mediciones que se realizarán.
- Los registros que se deben mantener.
- La fecha de aprobación del protocolo por parte del patrocinador y la firma fechada del director del estudio.
- Una declaración de los métodos estadísticos propuestos que se utilizarán.

B.1.2 Estudios de toxicidad: Para un candidato a vacuna que consiste en un tipo de producto nuevo y para el cual no se dispone de datos clínicos y no clínicos previos, se requerirán estudios de seguridad no clínicos antes de proceder a los ensayos clínicos.


 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 24 de 53

En algunos casos, puede que no sea necesario realizar estudios de seguridad no clínicos antes de los ensayos clínicos porque la información adecuada para caracterizar la seguridad del producto puede estar disponible en otras fuentes. Por ejemplo, si la vacuna candidata elabora utilizando una tecnología de plataforma utilizada para fabricar una vacuna autorizada u otras vacunas en investigación previamente estudiadas y está suficientemente caracterizada, es posible utilizar datos de toxicología (por ejemplo, datos de estudios de toxicidad de dosis repetidas , estudios de biodistribución) y datos clínicos acumulados con otros productos que utilizan la misma plataforma para respaldar los ensayos clínicos para esa vacuna candidata. Los fabricantes de vacunas deben resumir los hallazgos y proporcionar una justificación si consideran usar estos datos en lugar de realizar estudios de seguridad no clínicos.

Cuando sea necesario para respaldar el paso a los ensayos clínicos, las evaluaciones de seguridad no clínicas, incluidos los estudios de toxicidad y tolerancia local, deben realizarse en condiciones consistentes con las regulaciones que prescriben buenas prácticas de laboratorio para realizar estudios de laboratorio no clínicos. Estos estudios deben completarse y analizarse antes del inicio de los ensayos clínicos. Cuando los estudios de toxicología no caracterizan adecuadamente el riesgo, se deben realizar pruebas de seguridad adicionales según corresponda.

Los datos de los estudios de toxicidad pueden enviarse como borradores de informes toxicológicos finales no auditados para acelerar el proceso de los ensayos clínicos con candidatos a vacunas. Los informes finales con garantía de calidad total deben estar disponibles para la DNM dentro de los 120 días posteriores al inicio del ensayo clínico.

Se deben considerar los estudios de biodistribución en una especie animal si la construcción de la vacuna es de naturaleza nueva y no existen datos de biodistribución de la tecnología de la plataforma. Estos estudios deben realizarse si

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 25 de 53

existe la posibilidad de alteración de la infectividad y tropismo tisular o si se va a utilizar una nueva vía de administración y formulación.

B.1.3 Todos los cambios o revisiones de un protocolo aprobado y las razones para ello deberán ser documentados, firmados por el director del estudio, fechados y mantenidos con el protocolo.

B.2 Información sobre ensayos clínicos

Deberá presentar los resultados de los ensayos clínicos y estos deben de cumplir requerimientos generales para ensayos clínicos para vacunas.

B.2.1 Estudios Farmacodinamia y Farmacocinética.


Por lo general, no se requieren estudios farmacocinéticos para las vacunas. Sin embargo, tales estudios podrían ser aplicables cuando se emplean nuevos sistemas de administración o cuando la vacuna contiene nuevos adyuvantes o excipientes. La necesidad de estudios farmacocinéticos y su diseño deben considerarse caso por caso y se recomienda que los solicitantes obtengan asesoramiento científico de las autoridades competentes.

En relación con las vacunas, los estudios farmacodinámicos se componen fundamentalmente de los estudios de inmunogenicidad que caracterizan la respuesta inmune a la vacuna. Por lo tanto, esta sección se centrará en las consideraciones para una gama adecuada de estudios de inmunogenicidad que pueden realizarse a lo largo del programa de desarrollo clínico. El solicitante debe justificar el rango final de pruebas realizadas, con una explicación de la razón de ser de cada investigación, en el Resumen clínico.

B.2.2 Inmunogenicidad

Consideraciones metodológicas generales

Si se dispone de un modelo de enfermedad animal apropiado, se deben realizar estudios farmacodinámicos primarios para evaluar la inmunogenicidad (y protección)

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 26 de 53

de una nueva vacuna para indicar las dosis, horarios y vías de administración que se evaluarán en estudios clínicos.

Los primeros estudios clínicos deben proporcionar información suficiente sobre la seguridad e inmunogenicidad de los componentes antigénicos en una vacuna candidata en la población diana para identificar el calendario de inmunización primaria y la dosis óptima que se evaluarán en estudios confirmatorios posteriores de seguridad e inmunogenicidad y, cuando sea posible y necesario, eficacia protectora. Si se realizan estudios de eficacia protectora, la respuesta inmunológica debe caracterizarse en un subconjunto de la población vacunada y los datos deben usarse para intentar identificar un correlato inmunológico de protección si ya no se ha establecido ninguno.


B.2.2.1. Caracterización de la respuesta inmune

B.2.2.1.1 Requisitos mínimos para las pruebas inmunológicas

Las muestras biológicas (por ejemplo, sangre para subpoblaciones de suero y células, otros fluidos corporales si es relevante) deben recolectarse a intervalos apropiados y predefinidos a lo largo de cada estudio para la evaluación de la respuesta inmune. La justificación de la sincronización de las muestras se debe proporcionar en el protocolo.

Los protocolos deben especificar y dar detalles de las metodologías que se utilizarán para evaluar las respuestas inmunitarias a la vacunación. Estos deben ser consistentes en todos los estudios, validados (incluido el uso de estándares internacionales como los de la OMS, si están disponibles) y demostrarse que son reproducibles. Si los cambios en las metodologías son inevitables durante el programa de desarrollo clínico, se deben proporcionar datos adecuados de validación cruzada.


Debe proporcionarse información sobre la calidad y cantidad de la respuesta inmune (humoral y mediada por células) de acuerdo con las propiedades conocidas o supuestas de cada antígeno en la formulación de vacuna candidata. Siempre que sea posible, las

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 27 de 53

respuestas inmunitarias a la vacunación deben compararse con las que se observan como resultado de una infección natural.

Para los antígenos para los que ya existe un correlato inmunológico de protección ampliamente aceptado (por ejemplo, toxoides diftérico y tetánico y antígeno de superficie de la hepatitis B), la evaluación de la respuesta inmune a estos antígenos en una vacuna candidata puede limitarse a los parámetros habituales utilizados para evaluar la inmunogenicidad (y, por tanto, predecir la eficacia protectora). En el caso de antígenos conocidos para los que no existe una correlación inmunológica de protección (por ejemplo, la toxina pertussis), la evaluación de la respuesta inmunitaria debe emplear al menos una comparación con los resultados obtenidos con otras vacunas que contienen los mismos antígenos o antígenos similares que han demostrado eficacia protectora. Para los antígenos nuevos, la caracterización de la respuesta inmune humoral generalmente debe incluir:

- Determinación de la cantidad, clase, subclase y función (por ejemplo, capacidad neutralizante, bactericida u opsonizante) del anticuerpo específico que es provocado por cada antígeno.
- Exploración de la relación entre ensayos de anticuerpos funcionales (por ejemplo, medidos en ensayos de neutralización) y no funcionales (por ejemplo, medidos en inmunoensayos ligados a enzimas)
- Descripción de la cinética de la respuesta inmune, como el tiempo de retraso para el inicio, la persistencia de anticuerpos, la tasa de seroconversión (que debe definirse adecuadamente) y la inducción de la memoria inmune.
- Dependiendo de la vía de administración, podría estar indicada la monitorización de ciertos componentes de la respuesta inmune, como las respuestas de IgA secretora específica de antígeno después de la administración mucosa.
- Evaluación de la calidad de la respuesta de anticuerpos, que puede incluir parámetros tales como especificidad y / o reconocimiento y avidéz de epítomos. Se deben evaluar los cambios en estos parámetros a lo largo del tiempo y / o con dosis posteriores.
- Evaluación del potencial de formación de anticuerpos o complejos inmunes con reactividad cruzada.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 28 de 53

- Exploración de factores inmunológicos que puedan afectar la respuesta inmune humoral, como los anticuerpos preexistentes (incluidos los anticuerpos maternos).


Se considera importante una evaluación del componente de inmunidad mediada por células (CMI) de la respuesta inmune a cada nuevo antígeno y, para algunos tipos de antígeno, sería esencial. Se recomienda que los estudios controlen la cantidad y calidad de las respuestas de las células T (por ejemplo, frecuencias de células T específicas de antígeno con métodos de validez verificable, Th1, Th2, células T reguladoras, células T de memoria y citocinas relevantes).

B.2.2.1.2 Inmunogenicidad en varios tipos de posibles receptores de la vacuna.

Se deben considerar los efectos potenciales sobre la respuesta inmune de la vacuna de varios factores del huésped (por ejemplo, edad, prematuridad, anticuerpos maternos, estado nutricional, genética, enfermedad coexistente, inmunosupresión y exposición previa a un agente infeccioso).

La extrapolación de datos de una población a otra requiere una justificación científica que puede no ser posible sin el suministro de datos específicos. Para algunos tipos de vacunas, puede ser aceptable que algunos de estos problemas se exploren después de la autorización inicial. Sin embargo, si la vacuna tiene potencial para ser útil en poblaciones específicas (por ejemplo, los inmunodeprimidos), los estudios deben realizarse lo antes posible en el programa de desarrollo clínico.

La inmunización materna durante el embarazo para reducir la morbilidad y la mortalidad infantil podría ser una estrategia útil a explorar para algunos tipos de vacunas contra ciertas enfermedades infecciosas. Establecer un programa de vacunación exitoso para mujeres embarazadas es una tarea compleja y los solicitantes que estén considerando tales estudios deben buscar el asesoramiento científico en una etapa temprana.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 29 de 53


B.2.2.1.3 Correlatos inmunológicos de protección

En la actualidad, existen correlatos inmunológicos de protección ampliamente aceptados para ciertos antígenos solamente y consisten en respuestas de anticuerpos humorales definidas por encima de las cuales existe una alta probabilidad de protección en ausencia de cualquier factor del huésped que pueda aumentar la susceptibilidad al agente infeccioso.

Cuando no existe una correlación inmunológica establecida para la protección, se deben hacer todos los esfuerzos posibles para describir la correlación entre la respuesta inmune a un antígeno y la eficacia protectora de la vacuna. En última instancia, es deseable que se definan uno o más correlatos inmunológicos de protección para la protección a corto y largo plazo. En la mayoría de los casos, se prevé que el correlato inmunológico se basará en la medición del anticuerpo funcional, pero un nivel de anticuerpo definido medido por un inmunoensayo no funcional (por ejemplo, medido por un inmunoensayo ligado a enzimas) podría ser aceptable si la relación con el anticuerpo funcional está bien descrita.

Idealmente, la confirmación de un correlato inmunológico de protección (al menos a corto plazo) debería basarse en la exploración de las respuestas inmunitarias en al menos un subconjunto de vacunados durante los estudios clínicos de eficacia protectora. Los protocolos para los estudios de eficacia protectora también deben predefinir cuándo y cómo, en caso de falla de la vacuna, se realiza la evaluación inmunológica del paciente y la tipificación del microorganismo infectante. Sin embargo, los estudios de eficacia no siempre serán factibles. Para algunos antígenos, una posible alternativa puede ser utilizar estimaciones de eficacia de estudios prospectivos realizados durante las campañas de vacunación después de la autorización para establecer al menos posibles correlatos para la protección a corto y / o largo plazo.

Los modelos de exposición animal establecidos para la infección podrían usarse para respaldar un correlato inmunológico putativo de protección en el hombre. Los estudios de provocación humana también pueden proporcionar información valiosa. Sin embargo,

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 30 de 53


tales estudios son apropiados solo para enfermedades seleccionadas para las que se dispone de un tratamiento exitoso y si son éticamente aceptables. Se recomienda a los solicitantes que busquen asesoramiento específico sobre la necesidad y el diseño de dichos estudios si se contemplan. Si corresponde, los datos derivados de la inmunización pasiva también pueden ayudar a identificar los niveles umbral de anticuerpos para la protección.

Aunque sería de esperar, y en algunos casos se ha demostrado, que tipos específicos de antígenos provocan respuestas inmunes celulares, estas no se han correlacionado de manera inequívoca con la protección contra la infección o la progresión de la enfermedad. Cuando se espera que la CMI constituya un componente importante o incluso esencial de la respuesta inmune general a un antígeno, se recomiendan estudios clínicos para evaluar algún tipo de correlatos inmunitarios mediados por células.

B.2.2.1.4. Diferencias clínicamente importantes en las respuestas inmunitarias.

En el período de preautorización, se suelen realizar estudios comparativos de inmunogenicidad para explorar las respuestas inmunitarias:

- A antígeno (s) en una vacuna candidata frente a antígeno (s) similar (s) en comparadores autorizados.
- A antígenos en una vacuna candidata cuando se administra a diferentes poblaciones (por ejemplo, grupos de edad, grupos étnicos, antecedentes de inmunización previos) o en diferentes dosis o horarios.
- A los antígenos cuando se administran por separado frente a la administración como componentes de una vacuna combinada candidata.
- A los antígenos de una vacuna candidata cuando se administra sola o concomitantemente con otra (s) vacuna (s).
- A antígenos en diferentes formulaciones (incluidas diferentes dosis de antígeno o adyuvante) o lotes de una vacuna candidata.


 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
		REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
		EVALUACIONES	Versión No. 02
		GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 31 de 53

Estos estudios pueden utilizarse para respaldar extensiones de indicaciones, modificaciones de programas de dosis, cambios en la formulación de la vacuna y otras modificaciones de la autorización de comercialización inicial.

El objetivo principal de la mayoría de estos estudios será demostrar la no inferioridad entre los grupos de tratamiento con respecto a las respuestas inmunes a cada antígeno de interés. Sin embargo, en algunos casos (por ejemplo, comparaciones de formulaciones con y sin adyuvante) el objetivo será demostrar la superioridad de la respuesta inmune frente al menos a un antígeno en la formulación. En ambos casos, los criterios deben establecerse y establecerse en el protocolo del estudio para juzgar la no inferioridad o superioridad de las respuestas inmunes a cada antígeno de interés.

La dificultad habitual que se encuentra en tales estudios es la selección del criterio primario más importante y la definición de lo que podría constituir una diferencia clínicamente significativa en las respuestas inmunes a un antígeno (ya sea que el objetivo sea demostrar la no inferioridad o la superioridad) entre los grupos de vacunas. Si existen correlaciones inmunológicas establecidas de protección relevantes para uno o más antígenos en una vacuna, el enfoque principal generalmente debe estar en las comparaciones entre las tasas de seroprotección. Si no existe una correlación inmunológica establecida de protección con respecto a un antígeno, se debe seleccionar y justificar un parámetro, p. Ej. tasa de seroconversión.

Con base en los criterios que se proponen con respecto a las diferencias clínicamente significativas, el tamaño de la muestra debe proporcionar suficiente poder para descartar y / o demostrar tales diferencias en una o más de las tasas de seroconversión, tasas de seroprotección y concentraciones / títulos de anticuerpos medios geométricos (GMC / GMT). A este respecto, los solicitantes deben consultar la orientación disponible sobre la elección del margen de no inferioridad (CHMP / EWP / 2158/2005) y sobre productos biológicos similares que contienen proteínas derivadas de la biotecnología como sustancia activa (EMA / 42832/2005). Según corresponda, los solicitantes también deben tomar nota de las orientaciones disponibles del CHMP

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 32 de 53

y la ICH con respecto a las cuestiones estadísticas relacionadas con la multiplicidad y la demostración de no inferioridad y superioridad en un solo estudio.


B.2.2.1.5. Análisis y presentación de datos inmunológicos

Los datos inmunológicos obtenidos de cada estudio deben presentarse en detalle y utilizando un enfoque estándar en cada informe de estudio. Como mínimo:

- Se debe presentar el porcentaje de "respondedores" (con un intervalo de confianza del 95%). Cuando existe un correlato inmunológico establecido de protección, los "respondedores" deben definirse como aquellos vacunados que desarrollan una respuesta inmune por encima de un nivel de umbral definido. De lo contrario, los "respondedores" podrían definirse como aquellos que alcanzan un cierto incremento mínimo en la concentración / título de anticuerpos después de la vacunación.
- Los "no respondedores" deben caracterizarse cuidadosamente para intentar proporcionar recomendaciones específicas (p. Ej., Revacunación) para su manejo. GMC / GMT (con intervalos de confianza del 95%) y se deben calcular las proporciones antes y después de la vacunación.
- Deben proporcionarse curvas de distribución acumulativa inversa.
- Cuando estén disponibles, se deben presentar los datos sobre las respuestas de las células T específicas del antígeno, incluidas las células T CD4 + y los linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8 + y las citocinas pertinentes.

Es importante que los protocolos seleccionen y justifiquen la elección de los criterios de valoración primarios y secundarios. Todos los análisis previstos deben describirse, incluidos los análisis puramente descriptivos. Cualquier análisis post-hoc que pueda realizarse requiere una justificación adecuada.

Dependiendo del objetivo del estudio, una población por protocolo (evaluable) (p. Ej., Definida como sujetos que completan la vacunación con datos serológicos completos y sin violaciones importantes del protocolo) o una población por intención de tratar (p. Ej., Una población ITT modificada definida como anteriormente pero que incluye con violaciones del protocolo) pueden elegirse para el análisis primario. Sin embargo, los

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 33 de 53

solicitantes siempre deben proporcionar análisis para ambas poblaciones y para cualquier otra población que pueda definirse en el protocolo. Dependiendo de la naturaleza de la población de estudio, puede ser muy importante planificar los análisis en subconjuntos de acuerdo con factores como la edad, la etnia y el estado de anticuerpos preexistentes.

B.2.2.1.6 Estudios de inmunogenicidad esenciales


B.2.2.1.6.1 Estudios de determinación de dosis

Los estudios de búsqueda de dosis, que son de gran importancia para los antígenos nuevos, también pueden incorporar la exploración de programas. Los estudios se deben diseñar y potenciar para minimizar el riesgo de que se elijan dosis / regímenes de dosis subóptimos para una evaluación adicional. Aunque a veces es necesario realizar estudios piloto en adultos sanos, los datos de dosis-respuesta deben obtenerse lo antes posible en el programa de desarrollo clínico en la población objetivo.

Debe explorarse la cantidad más baja de antígeno que provoca una respuesta inmune protectora (si se conoce) y los resultados deben tenerse en cuenta al determinar una especificación apropiada de fin de vida útil para la vacuna. Si no se sabe qué podría constituir una respuesta inmune adecuada, es muy importante evaluar los niveles de antígeno por encima de los cuales no hay un incremento apreciable en la respuesta.

B.2.2.1.7 Determinación del calendario de vacunación primaria


En la mayoría de los casos, se necesitará más de una dosis de un antígeno para lograr una protección continua contra la infección, por lo que se deben generar datos suficientes a partir de los estudios de inmunogenicidad y eficacia para respaldar las recomendaciones para el esquema primario, incluida la evidencia de un cebado adecuado. La capacidad de una serie primaria para provocar memoria inmunitaria puede demostrarse mediante la administración de una dosis de refuerzo al menos 6-12 meses después de completar la serie primaria. Los estudios de refuerzo también pueden incluir la detección in vitro de la producción de anticuerpos por los linfocitos B y las mediciones de la avidéz de los anticuerpos.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 34 de 53

En el caso específico de los sacáridos bacterianos conjugados con moléculas portadoras de proteínas (es decir, vacunas conjugadas), la investigación de la inducción de la memoria inmune durante la serie primaria a menudo se ha evaluado mediante la administración de una dosis de provocación de una pequeña cantidad de sacárido no conjugado al menos 6 meses después. Sin embargo, para ciertos sacáridos ha habido informes de agotamiento de la memoria inmunológica e hiporrespuesta de anticuerpos después de una dosis de vacuna no conjugada en receptores sin tratamiento previo y en personas ya preparadas con vacuna conjugada. Aunque las consecuencias clínicas de estas observaciones no están claras, la administración de una dosis de refuerzo de la vacuna conjugada para evaluar la inducción previa de la memoria inmunitaria elude cualquier preocupación que pudiera existir con respecto al desafío con sacárido no conjugado.

La planificación de estudios para identificar programas apropiados debe tener en cuenta la naturaleza de los antígenos, la población diana (por ejemplo, lactantes, viajeros, ancianos), el perfil cinético de la respuesta de anticuerpos inducida por la vacuna y cualquier recomendación oficial aplicable para los programas. Si la vacuna está destinada a pacientes con función inmunitaria deteriorada (por ejemplo, lactantes prematuros, pacientes inmunosuprimidos y en hemodiálisis), puede ser necesario explorar esquemas específicos para estos grupos. Las variaciones geográficas en la epidemiología de la (s) infección (es) que se deben prevenir y en la prevalencia de diferentes cepas / serotipos también pueden requerir modificaciones del calendario de inmunización.

Dentro de la Unión Europea (UE), los diversos esquemas de inmunización infantil primaria que se utilizan para las vacunas que protegen contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (y otras enfermedades) generalmente se incluyen en aquellos en los que se administran tres dosis durante los primeros seis meses de vida o en las que se administran dos dosis durante los primeros seis meses y una tercera dosis alrededor de los 11-12 meses de edad. Si bien no es necesario estudiar todos los horarios posibles en uso, normalmente se necesitarían datos relevantes si se recomendaran ambos tipos de horarios básicos en el RCP. Para los regímenes que emplean tres dosis dentro de los primeros seis meses de

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 35 de 53

vida, la demostración de respuestas inmunológicas satisfactorias en los esquemas más desafiantes (por ejemplo, 2, 3 y 4 meses o el esquema del PAI de la OMS a partir de las 6 semanas de edad) podría extrapolarse a menos Horarios condensados. Por el contrario, no es posible recomendar que se pueda usar una vacuna en estos esquemas más desafiantes si los datos clínicos se refieren solo a esquemas menos condensados (por ejemplo, 2, 4 y 6 meses).


Con la expectativa de nuevos aumentos en el número total de antígenos que se administrarán en la infancia, posibles limitaciones en la capacidad de co-formular algunos de estos en una sola vacuna combinada y un deseo general de limitar el número de inyecciones por visita, se alienta a los solicitantes explorar la posibilidad de que una nueva vacuna para uso en lactantes no tenga que administrarse necesariamente en los horarios empleados para las vacunas que contienen difteria, tétanos y tos ferina.

Con respecto a los viajeros, deben explorarse diferentes esquemas de vacunación primaria según el modo de uso. Además de los esquemas estándar, se podrían estudiar los esquemas de inmunización acelerada para su uso en aquellos que tienen que viajar con muy poca antelación o que se presentan tarde para recibir las vacunas.

En todos los casos, la extrapolación de los datos reales obtenidos en los estudios clínicos para su uso potencial en horarios o en poblaciones que no han sido estudiadas requiere una justificación científica.

B. 2.2.1.8 Persistencia de la protección y necesidad y momento de las dosis de refuerzo.

Idealmente, la necesidad y el momento de las dosis de refuerzo después de la serie primaria deben determinarse antes de la autorización inicial, pero esto no siempre es posible. En ocasiones, el modelado matemático se puede utilizar para ayudar a predecir (al menos provisionalmente) la necesidad y el momento del impulso. Sin embargo, los modelos no pueden tener en cuenta de manera adecuada factores como el refuerzo natural que puede ocurrir al encontrarse con tipos silvestres circulantes después de una

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 36 de 53


preparación adecuada con una vacuna. Otras consideraciones importantes incluyen observaciones de que para algunos patógenos una disminución en el anticuerpo por debajo del nivel seroprotector conocido o presunto puede no indicar necesariamente una pérdida de protección si se ha provocado la memoria inmunitaria. Por el contrario, para los patógenos que pueden causar una enfermedad invasiva muy rápidamente después de la colonización, puede ser necesario mantener un cierto nivel de anticuerpos circulantes para una protección inmediata.

Por lo tanto, las recomendaciones para la potenciación (o la confirmación de las recomendaciones provisionales) pueden tener que basarse en un seguimiento inmunológico a largo plazo (anticuerpos humorales y, cuando sea posible, inmunidad celular) y / o datos sobre la eficacia de la vacuna que se obtengan durante el post - período de autorización. Además, es posible que se necesite más de una dosis de refuerzo para brindar protección de por vida. Por tanto, cualesquiera que sean los datos disponibles en el momento de la autorización inicial, deben existir planes para los estudios posteriores a la comercialización adecuados para la determinación de la necesidad de dosis de refuerzo y estos deben presentarse en el expediente de solicitud.

Las respuestas inmunitarias a las dosis de refuerzo deben basarse en comparaciones del estado inmunológico de los receptores antes y después de la dosis. Los estudios de la cinética de los anticuerpos y los cambios en la avidéz de los anticuerpos como indicadores del cebado pasado y de la maduración de la respuesta inmune pueden ser componentes útiles de la evaluación. Puede que no sea necesario administrar la misma dosis de refuerzo que se utilizó en la serie primaria, por lo que se recomienda la exploración de dosis de refuerzo.

B.3 Eficacia y efectividad

Esta sección considera los estudios de preautorización que tienen como objetivo principal evaluar la protección eficacia de una vacuna y evaluación de la eficacia de la vacuna en el periodo posterior a la autorización.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 37 de 53

B.3.1 Eficacia de la vacuna.

B.3.1.1 Consideraciones metodológicas generales

Idealmente, se deben realizar estudios de eficacia protectora antes de autorizar una nueva vacuna. Sin embargo, se reconoce que hay situaciones en las que dichos estudios no son necesarios o no son viables antes de la concesión de la licencia:


No es necesario un estudio de la eficacia protectora si el solicitante puede justificar el uso de datos inmunológicos para predecir la protección contra la infección. Por ejemplo, cuando existe un correlato inmunológico establecido de protección contra una infección específica (por ejemplo, difteria, tétanos), la vacuna candidata debe provocar respuestas satisfactorias basadas en el correlato o correlativos relevantes.

No es factible estimar la eficacia protectora si la enfermedad infecciosa potencialmente prevenible no ocurre (por ejemplo, viruela) o si ocurre a una tasa demasiado baja para que se realice un estudio en un período de tiempo razonable (por ejemplo, brucelosis, fiebre Q). Además, estos estudios pueden no ser factibles si la enfermedad tiende a ocurrir en brotes impredecibles y de corta duración que no permitirían evaluar la eficacia de la vacuna (por ejemplo, algunas fiebres hemorrágicas virales).

Si no es factible realizar un estudio de eficacia y no existe una correlación inmunológica de protección, a veces puede estar justificado evaluar la probable eficacia de una vacuna comparando las respuestas inmunológicas con las observadas en estudios anteriores de vacunas similares con eficacia protectora comprobada. (por ejemplo, vacunas acelulares contra la tos ferina).

Habrán casos (por ejemplo, ántrax) en los que un estudio de eficacia no sea factible y no exista un correlato inmunológico establecido de protección o estudios de eficacia previos que puedan proporcionar datos inmunológicos para la comparación.

Si no se realiza un estudio de eficacia protectora, el solicitante debe proporcionar una justificación sólida de la falta de estos datos en la Reseña clínica.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 38 de 53


Al planificar un estudio de eficacia protectora, se deben consultar todas las directrices pertinentes y actuales de ICH sobre la metodología de los ensayos clínicos.

Los protocolos utilizados para los estudios de eficacia protectora deben incluir una justificación para la elección de la población de estudio y una descripción detallada de los métodos utilizados para el diagnóstico de la infección (por ejemplo, infecciones clínicamente aparentes y / o no aparentes). Deben utilizarse métodos validados para el diagnóstico (por ejemplo, infecciones clínicamente aparentes y / o no aparentes) o para otra evaluación (por ejemplo, histología). Si no existen métodos bien validados para establecer la infección y / o progresión de la infección durante el período de desarrollo clínico previo a la licencia, entonces se podrían utilizar métodos de laboratorio experimentales. La sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de los métodos utilizados deben incluirse en los informes del estudio.

La epidemiología de la (s) enfermedad (es) de interés puede requerir que la población de estudio resida completamente fuera de El Salvador. En este caso, la extrapolación de los resultados del estudio a la situación de el Salvador (en términos de factores que pueden incluir la demografía de la población, el modo de uso, la epidemiología de la enfermedad, el potencial de estimulación natural y los tipos de organismos) debe justificarse en el Resumen clínico.

B.3.1.2 Ensayos controlados aleatorios

La eficacia protectora absoluta de una vacuna para una enfermedad específica generalmente se define como la reducción en la posibilidad de desarrollar la enfermedad después de la vacunación en relación con la posibilidad cuando no está vacunada, según lo determinado en un estudio controlado aleatorio prospectivo. Dependiendo de la enfermedad que se prevenga y de la aceptabilidad de negar una vacuna potencialmente eficaz a algunos participantes del estudio, el grupo de control podría recibir un placebo, el adyuvante solo o una vacuna alternativa que no protege contra la enfermedad en estudio, pero proporciona algún otro beneficio potencial para los vacunados. Si existe alguna preocupación con respecto a la inyección de soluciones inactivas y no existe una vacuna activa aprobada que pueda administrarse al grupo de control en el mismo programa que

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 39 de 53


el grupo de prueba, puede ser necesario que el grupo de control no reciba tratamiento. Esto es menos deseable ya que entonces no sería posible un diseño doble ciego, en cuyo caso sería muy importante que las personas involucradas en la administración de la vacuna no participen de otra manera en la realización del estudio (y especialmente no en la evaluación de la eficacia).

Si no es apropiado que una vacuna potencialmente eficaz se pueda negar a algunos participantes del estudio, puede ser posible utilizar un diseño de estudio controlado aleatorio para estimar la eficacia protectora relativa de una vacuna candidata comparándola con una vacuna autorizada que protege contra la misma infección. Sin embargo, el hecho de que al menos una vacuna ya esté aprobada para la prevención de la enfermedad puede dificultar la identificación de una población de estudio que todavía tenga una incidencia suficiente de la enfermedad antes de que comience el estudio para poder realizar estimaciones fiables de la eficacia.

Si se va a utilizar un comparador activo, la elección de la vacuna debe tener en cuenta la solidez de la evidencia para respaldar su eficacia. Si se reconoce que la eficacia protectora de los comparadores autorizados es subóptima y la vacuna candidata se ha desarrollado para mejorar los productos disponibles (por ejemplo, como podría ser el caso de las nuevas vacunas contra la tuberculosis), el estudio debe demostrar que la vacuna candidata es superior a los productos autorizados.

B.3.1.3. Estudios de tasa de ataque secundario

Los estudios de tasa de ataque secundario a veces se utilizan cuando la infección que se debe prevenir se asocia con una incidencia relativamente alta de casos secundarios. Dichos estudios se basan en la suposición de que los vacunados y los no vacunados tienen la misma probabilidad de adquirir la infección del caso índice. Sin embargo, tal suposición requiere una justificación y debe investigarse antes de comenzar el estudio. Las unidades de asignación al azar a la vacunación pueden incluir al individuo, el hogar o el grupo en estudio (por ejemplo, una población escolar). La evidencia de la validez externa de los resultados del estudio debe proporcionarse en el informe del estudio y discutirse en el Resumen clínico.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 40 de 53


Otros diseños de estudio pueden ser apropiados en circunstancias especiales. Se recomienda solicitar asesoramiento científico a las autoridades competentes caso por caso.

B.3.1.4 Poblaciones para análisis

En los estudios de eficacia protectora, las poblaciones de interés deben estar predefinidas y la población de análisis primaria debe seleccionarse de acuerdo con los objetivos principales del estudio. Las exclusiones de cada población definida deben justificarse y describirse en detalle. También se espera que se envíen análisis para los subgrupos preespecificados relevantes (si corresponde).

En los estudios que comparan las tasas de enfermedad entre los grupos vacunados y los de control que no reciben un producto que conferiría protección, la intención sería demostrar la superioridad del grupo vacunado. En este caso, a veces puede ser apropiado, con una justificación adecuada, que el análisis primario se base en verdaderas fallas de la vacuna, es decir, casos de enfermedad en personas que recibieron todas las dosis asignadas de la medicación del estudio y fueron causadas por los tipos de organismos incluidos en la vacuna. Sin embargo, es muy importante que se presenten análisis adicionales. Estos deben incluir análisis de las tasas de enfermedad debidas a todos los tipos posibles de organismos y en todos los participantes que reciben al menos una dosis del medicamento del estudio.

Si el estudio compara la eficacia relativa de una nueva vacuna con una vacuna aprobada, el objetivo sería mostrar al menos no inferioridad en términos de protección. En este caso, la población de análisis primario generalmente consistiría en aquellos que recibieron todas las dosis de vacuna asignadas, estaban infectados con el tipo de organismo en la vacuna y no tuvieron violaciones importantes del protocolo. Sin embargo, nuevamente es esencial que se proporcionen análisis de sensibilidad adecuados, incluidos aquellos que recibieron regímenes de vacunación incompletos independientemente de cualquier otra violación del protocolo.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 41 de 53

B.3.1.5 Criterios de valoración clínicos


En todos los escenarios posibles que puedan surgir, el solicitante debe proporcionar una justificación clara y adecuada para los criterios de valoración primarios y secundarios. A su vez, la elección del criterio de valoración principal puede tener una gran influencia en la selección del diseño de estudio más apropiado.

En la mayoría de los casos, la evaluación de la eficacia protectora se centrará en la capacidad de la vacuna para prevenir infecciones clínicamente aparentes. Si un organismo puede causar una variedad de infecciones (p. Ej., Desde infecciones invasivas potencialmente mortales hasta otitis media), el criterio de valoración principal en cualquier estudio debe seleccionarse cuidadosamente de acuerdo con las indicaciones propuestas.

Los criterios de valoración primarios alternativos pueden incluir:

- Manifestaciones clínicas de infección latente (por ejemplo, vacunas destinadas a prevenir el herpes zóster).
- Evidencia de laboratorio de que una vacuna candidata reduce las tasas de infección primaria. Esta situación podría aplicarse cuando la infección primaria no es necesariamente manifiesta clínicamente, pero se sabe que la persistencia del organismo puede ocurrir y puede causar una enfermedad relacionada con la infección más adelante en la vida (por ejemplo, vacunas candidatas contra la infección por hepatitis C).
- Otros marcadores que predicen la progresión a una enfermedad clínicamente aparente.
- Por ejemplo, en la evaluación de la eficacia de las vacunas contra tipos específicos de virus del papiloma humano, la atención se ha centrado en demostrar la prevención de ciertos cambios histológicos en el cuello uterino que se reconocen como precursores de neoplasias malignas.

Una vacuna candidata puede contener antígenos derivados de uno o varios tipos de la misma especie para los que existe un potencial de protección cruzada contra tipos no incluidos en la vacuna (p. Ej., Como puede postularse para las vacunas neumocócicas, vacunas contra rotavirus y vacunas contra el virus del papiloma humano). Si bien el criterio de valoración principal generalmente se definirá como la eficacia protectora contra cualquier

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 42 de 53


tipo de vacuna, a veces puede estar justificado basar el análisis primario en todas las infecciones debidas a la especie (es decir, tipo de vacuna y tipo no vacuna) mientras que un análisis secundario se centra en las infecciones debido a los tipos de vacunas. En cualquier caso, los estudios con vacunas candidatas con potencial para conferir protección cruzada deben planificar análisis secundarios de las tasas de infección debidas a tipos distintos de la vacuna.

B.3.1.6 Definición de caso

Independientemente de los criterios de valoración elegidos, se deben utilizar métodos bien validados para el diagnóstico (por ejemplo, infecciones clínicamente aparentes y / o no aparentes) o para otra evaluación (por ejemplo, histología) y deben estar predefinidos en el protocolo. Sin embargo, puede haber casos en los que sea necesario o incluso deseable que el solicitante emplee métodos de laboratorio experimentales para establecer la infección y / o progresión de la infección porque no existen métodos bien validados. En tales casos, se debe hacer todo lo posible durante el programa de desarrollo clínico para evaluar la sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de los métodos utilizados.

- Cuando la enfermedad clínicamente aparente es el criterio principal de valoración, normalmente se espera la confirmación de laboratorio (inmunológica y / o microbiológica) de una infección aguda siempre que existan pruebas relevantes.
- Si se van a controlar infecciones clínicamente no aparentes, el diagnóstico puede implicar el aislamiento y / o la detección del patógeno o puede ser inmunológico.
- Si se proponen otros criterios de valoración, es fundamental que los criterios de estadificación y progresión estén predefinidos en los protocolos según corresponda a la naturaleza de la investigación.

Una vez que se confirma un caso de infección (o un marcador alternativo apropiado de progresión) en un sujeto vacunado, es necesario considerar si el caso representa un verdadero fracaso de la vacuna. Por ejemplo, dependiendo del conocimiento de la cinética de la respuesta inmune, puede ser apropiado que los verdaderos fracasos de la vacuna se limiten a los sujetos que han completado la serie de inmunización primaria y tienen un

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 43 de 53

evento que define el fracaso más de un número específico de días después de la final dosis. Sin embargo, el solicitante siempre debe proporcionar un análisis de todos los casos de infección o progresión (es decir, casos de ruptura) y también puede ser informativo observar el número de casos que ocurren después de dosis secuenciales en un programa. Todas las fallas de las vacunas (según se definen) y cualquier otro caso de avance deben investigarse en detalle para determinar si no pudieron generar una respuesta debido a factores relacionados con el hospedador.


B.3.1.7. Detección de casos

Es fundamental que se aplique la misma metodología para la detección de casos en todos los grupos de tratamiento y durante la duración del estudio.

Si el criterio de valoración principal es una enfermedad clínicamente aparente, el posible rango de presentaciones clínicas determinará el modo de determinación del caso. Por ejemplo, esto puede realizarse en un hospital para casos de infecciones potencialmente mortales o en la comunidad para infecciones menos graves. Si se realiza en la comunidad, la detección de casos puede depender de los médicos de familia y de la primera sospecha de infección por parte de los propios sujetos vacunados o de sus padres / tutores. En cada caso, es de vital importancia que las personas que tienen más probabilidades de iniciar la detección de un posible caso tengan instrucciones claras. Es posible que estos deban cubrir cuestiones tales como criterios para estimular el contacto con los profesionales sanitarios designados, contactos telefónicos, investigaciones iniciales y más investigaciones una vez que se confirma un caso.

Cuando el criterio de valoración no es una enfermedad clínicamente aparente, es fundamental que los sujetos sean controlados a intervalos regulares para detectar infecciones clínicamente no aparentes o cambios en otros marcadores seleccionados. La frecuencia de las visitas y las ventanas aceptables alrededor de las visitas deben establecerse en el protocolo del estudio y deben justificarse cuidadosamente.

El período apropiado de verificación proactiva de casos durante un estudio requiere una atención especial y estará determinado principalmente por las características de la

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 44 de 53

enfermedad a prevenir y la solicitud de protección que se busca en el momento de la autorización inicial. Deben existir planes para determinar la duración de la protección y la necesidad de refuerzo o de dosis de refuerzo adicionales.

B.3.1.8 Efectividad de la vacuna


La eficacia de la vacuna refleja la protección directa (inducida por la vacuna) e indirecta (relacionada con la población) durante el uso de rutina. Por tanto, la evaluación de la eficacia de la vacuna puede proporcionar información útil además de cualquier estimación previa a la autorización de la eficacia protectora.

Incluso si no fuera posible estimar la eficacia protectora de una autorización previa de una vacuna, puede ser posible y muy deseable evaluar la eficacia de la vacuna durante el período posterior a la autorización.

La información obtenida de las evaluaciones de la eficacia de la vacuna puede ser particularmente importante para ampliar el conocimiento sobre el modo de uso más apropiado de una vacuna (por ejemplo, la necesidad de dosis de refuerzo en al menos algunos segmentos de la población para mantener una protección adecuada a lo largo del tiempo).

La eficacia de la vacuna se puede estimar a partir de:

- A partir de estudios de cohortes observacionales que describen la aparición de la enfermedad a prevenir en la población objetivo a lo largo del tiempo. Sin embargo, no hay un paso de asignación al azar y existe la posibilidad de que se introduzcan sesgos considerables.
- Durante la introducción por fases (por ejemplo, en grupos secuenciales de edad o de riesgo) de la vacuna en la población objetivo en la que los grupos podrían formar las unidades de asignación al azar.
- En ocasiones, mediante estudios prospectivos de casos y controles.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 45 de 53

Puede que no sea posible o apropiado que los solicitantes lleven a cabo estudios para estimar la efectividad de la vacuna, ya que pueden ser necesarias redes regionales o nacionales coordinadas para asegurar que los casos se detecten de manera confiable.


Sin embargo, los solicitantes deben discutir los arreglos para la vigilancia continua de la enfermedad y el potencial para estimar la efectividad con las autoridades de salud pública apropiadas en los países donde se va a utilizar el producto y donde existen sistemas de vigilancia confiables. Es posible que solo se puedan obtener estimaciones fiables de la eficacia en determinados países en los que se inician campañas de vacunación adecuadas y donde ya existe una infraestructura adecuada para identificar los casos. Por lo tanto, probablemente sería inapropiado extrapolar cualquier estimación de efectividad que se obtenga a otros modos de uso (como la introducción de la misma vacuna a diferentes o solo a sectores muy seleccionados de la población).

Además, junto con las autoridades de salud pública, los solicitantes deben tratar de garantizar que los datos emergentes que puedan arrojar luz sobre la duración de la protección, la necesidad de refuerzo, la interferencia inmunológica y la descripción o confirmación adicional de los posibles correlatos inmunológicos de la protección se difundan a todas las partes interesadas, incluida la DNM y que la información de prescripción se actualice en consecuencia. Según sea apropiado para la vacuna y su modo de uso anticipado, el impacto potencial a largo plazo de la vacunación sobre la epidemiología de la infección o infecciones prevenibles por vacunación también debe abordarse en el período posterior a la autorización.

B.4 Consideraciones especiales para el desarrollo de vacunas.

B.4.1 Interferencia inmunológica

Por lo general, se requiere una exploración adecuada de la respuesta inmune a cada antígeno cuando se incluye en una vacuna combinada o cuando se coadministra mediante dos o más vacunas diferentes (ver secciones a continuación). En la mayoría de los casos, la evaluación de la interferencia inmunológica se basará en datos serológicos y se debe tener en cuenta la orientación proporcionada con respecto a la definición y evaluación de

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 46 de 53


diferencias potencialmente significativas desde el punto de vista clínico y la necesidad de centrarse en las respuestas inmunitarias funcionales.

En general, las mayores preocupaciones con respecto al potencial de interferencia inmunológica y las posibles consecuencias clínicas ocurren con respecto a la serie primaria de inmunización infantil. Estas preocupaciones se relacionan tanto con la necesidad de coadministrar una variedad de antígenos simultáneamente (incluso mediante uno o más productos combinados) como con la inmadurez relativa del sistema inmunológico, especialmente durante los primeros cuatro meses de vida. De hecho, el alcance de la interferencia inmunitaria observada generalmente ha sido más marcado con programas que implican administrar todas las dosis a la edad de cuatro meses en comparación con programas más relajados, que pueden ni siquiera detectar el efecto. Por tanto, se recomienda que la interferencia inmunitaria se evalúe en series primarias más concentradas.

B.4.2 Administración concomitante de vacunas

El potencial de interferencia inmunológica y los efectos sobre la seguridad general son consideraciones importantes para la administración concomitante pero separada (por cualquier vía) de múltiples vacunas. Si bien existen principios generales que pueden aplicarse en ausencia de datos específicos, en los últimos años han salido a la luz varios ejemplos de interferencia inmune inesperada en la coadministración de vacunas. En el momento de la autorización inicial de una nueva vacuna, sería deseable que hubiera datos de seguridad e inmunogenicidad sobre la administración concomitante de la nueva vacuna con al menos un tipo de cada vacuna autorizada que muy probablemente deba administrarse al mismo tiempo.

En muchas circunstancias, los resultados satisfactorios probablemente bastarían para hacer una declaración general sobre la coadministración con tipos particulares de antígenos sin hacer referencia a los nombres comerciales. Sin embargo, puede haber ocasiones en las que se puedan anticipar o salir a la luz problemas específicos del producto que requieran distinguir entre marcas en la información de prescripción. Por ejemplo, se ha observado una

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 47 de 53

mejora o depresión variable de las respuestas inmunes a los sacáridos conjugados cuando las proteínas portadoras para los productos coadministrados son iguales o diferentes, de modo que no se pueden hacer generalizaciones más allá de las vacunas específicas estudiadas.


Para algunas vacunas, como las destinadas a la serie primaria en lactantes, los ensayos clínicos implicarán inevitablemente la coadministración con ciertos productos en uno o más programas y es posible que no sea posible detener o retrasar significativamente la administración de uno o más antígenos. Sin embargo, los estudios podrían comparar la administración concomitante con administraciones realizadas de forma escalonada (por ejemplo, juntas a los 2, 4 y 6 meses en comparación con los antígenos habituales en este programa y la nueva vacuna a los 3, 5 y 7 meses). En los grupos de mayor edad, es más probable que sea posible encontrar poblaciones en las que la coadministración se pueda comparar con administraciones separadas, ya que puede ser menos crítico lograr la protección contra todos los antígenos en un período de tiempo corto. Para algunos tipos de vacunas, como las que generalmente se administran antes de viajar, también sería importante evaluar la interferencia inmunológica en el programa más concentrado que pueda ser necesario.

Si algún estudio de coadministración identifica una interferencia inmunológica importante o un aumento inaceptable de los efectos no deseados, los solicitantes deben explorar el intervalo mínimo que podría permitirse entre administraciones para evitar estos problemas.

B.4.3. Respuestas inmunes de reacción cruzada.

Las respuestas inmunitarias de reacción cruzada pueden ocurrir cuando una vacuna contiene uno o más antígenos que pueden provocar respuestas inmunitarias que reaccionan de forma cruzada con otros antígenos.

Puede producirse una reacción cruzada beneficiosa cuando el anticuerpo contra un antígeno de un microorganismo particular (especie o tipo dentro de una especie) muestra una afinidad considerable por antígeno (s) de una o más especies o tipos dentro de una especie. En algunos casos, puede ser posible acumular evidencia suficiente de estudios de

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 48 de 53

eficacia protectora y / o de estudios de respuestas inmunes funcionales para respaldar una declaración de protección contra especies o subtipos no incluidos en la vacuna.


En contraste, el anticuerpo provocado por una vacuna que muestra reactividad cruzada con antígenos humanos puede desencadenar un efecto dañino. Puede que no sea posible explorar completamente la posibilidad de que esto suceda antes de la autorización inicial. Si hay motivos para anticipar estos problemas, se necesita una consideración muy especial para los estudios de seguridad posteriores a la comercialización.

B.4.4 Usando diferentes vacunas para cebar y potenciar.

Si se busca un respaldo activo para el uso de una vacuna para estimular a las personas preparadas con otro producto o viceversa, el solicitante debe proporcionar datos de respaldo apropiados. El diseño de los estudios debe adaptarse para reflejar la declaración exacta requerida y debe proporcionar datos de seguridad e inmunogenicidad.

B.4.5 Lotes de vacunas y estudios de coherencia entre lotes

La necesidad de un estudio formal de coherencia de un lote a otro debería considerarse caso por caso. Tal estudio podría ser importante cuando existe una variabilidad inherente e inevitable en la formulación final de la vacuna en uno o más aspectos. Idealmente, la vacuna de varios lotes de la formulación exacta destinada a la comercialización debe probarse adecuadamente durante el programa de desarrollo clínico, especialmente durante los estudios de confirmación de inmunogenicidad y, si es posible, en los estudios de eficacia protectora. Además, los fabricantes deben asegurarse de que los lotes utilizados en los ensayos clínicos, especialmente los que se encuentran en las últimas etapas de desarrollo, sean suficientemente representativos de la formulación destinada a la comercialización. Además de determinar el número de lotes que se compararán, una cuestión es si los lotes analizados deben producirse consecutivamente o elegirse al azar. Los criterios predefinidos para concluir la comparabilidad entre lotes generalmente se basarán en uno o más parámetros inmunológicos, aunque en estos casos también es importante una comparación de los datos de seguridad. Es necesario prestar mucha atención a qué parámetros inmunológicos son los más válidos y clínicamente relevantes y qué tan grande puede ser

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 49 de 53

una diferencia clínicamente significativa entre lotes. Se recomienda que los solicitantes busquen asesoramiento científico con respecto a cualquier estudio de coherencia entre lotes que se pueda planificar.


B.4.6 Estudios puente.

Clásicamente, los estudios puente clínicos generan datos de inmunogenicidad para respaldar la extrapolación de datos sobre la seguridad y la eficacia protectora obtenidos en circunstancias específicas de uso a otras situaciones (por ejemplo, cambios en el proceso de producción, programas y / o poblaciones adicionales). Al diseñar tales estudios, es importante considerar los parámetros inmunológicos críticos para determinar la comparabilidad de las respuestas inmunes. Cuando existe una correlación inmunológica establecida para la protección, las proporciones que alcanzan este nivel no solo deben ser similares entre los grupos de tratamiento, sino que también deben ser aceptablemente altas a la luz de toda la experiencia previa con respuestas al antígeno en cuestión. Cuando no existe una correlación conocida o esto es cuestionable (por ejemplo, con respecto a la predicción de la eficacia a largo plazo), puede ser más relevante comparar las proporciones que alcanzan un límite predefinido para el anticuerpo funcional que comparar los títulos de anticuerpos de media geométrica / concentraciones.

B.4.7 Circunstancias en las que la aprobación puede basarse en datos muy limitados.

Se necesita una consideración especial para el desarrollo clínico de vacunas cuando los estudios de eficacia protectora no son factibles y cuando no existe una correlación inmunológica establecida de protección. Por ejemplo, vacunas destinadas a prevenir infecciones raras que conllevan una morbilidad y mortalidad considerables, incluidos algunos patógenos que tienen el potencial de causar una alteración generalizada en la humanidad en caso de una epidemia o una liberación deliberada. Se recomienda que los solicitantes busquen asesoramiento científico con respecto al plan de desarrollo clínico.

En principio, existen varias formas de abordar este escenario. En algunos casos, puede ser posible obtener algunos datos relevantes sobre la eficacia protectora de los estudios de provocación en modelos animales. Puede haber correlaciones inmunológicas de protección

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 50 de 53

establecidas para antígenos muy similares, pero no idénticos que podrían usarse mientras tanto como una guía para la posible eficacia. Si es posible, los estudios inmunológicos deben centrarse en la medición de las respuestas inmunitarias funcionales. Tomando los resultados de estas y otras investigaciones relevantes en conjunto, es posible que se pueda armar un caso razonable de probable eficacia. Se podría derivar una presunta relación riesgo-beneficio que podría respaldar la autorización. Sin embargo, la información de prescripción debe explicar la base de la opinión.

Si la autorización debe basarse en datos tan limitados, es posible que no sea posible estimar la eficacia de la vacuna en el período posterior a la autorización a menos que se produzca una epidemia natural sustancial o una liberación deliberada. En cualquier caso, es probable que solo se puedan obtener datos fiables de los programas nacionales de vigilancia gestionados por las autoridades de salud pública. Por lo tanto, los solicitantes deben trabajar con las autoridades de salud pública para desarrollar planes que permitan la recopilación de datos sobre seguridad y eficacia si surgiera la oportunidad (por ejemplo, un brote significativo o una epidemia importante).

B.5 Utilización de pruebas diagnósticas y serología.


Los ensayos de diagnóstico utilizados para respaldar el análisis de eficacia fundamental (p. Ej., RT-PCR) deben ser sensibles y precisos con el fin de confirmar la infección y deben validarse antes de su uso.

Los ensayos utilizados para la evaluación de la inmunogenicidad deben ser adecuados para el propósito previsto de evaluar las respuestas inmunitarias relevantes a la vacunación y deben validarse antes de su uso en ensayos clínicos fundamentales.

B.5.1 Información sobre vigilancia de seguridad (farmacovigilancia).

B.5.1.1 Preautorización

Los protocolos del estudio deben proporcionar detalles de los métodos para la recopilación de datos de seguridad (es decir, tarjetas de diario, cuestionarios), incluidos los intervalos para la recopilación de datos (por ejemplo, después de cada dosis) y la duración total del

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 51 de 53


seguimiento. Las definiciones de casos desarrolladas por Brighton Collaboration para eventos específicos deben consultarse si corresponde (<http://brightoncollaboration.org>).

Por lo general, los datos de seguridad deben recopilarse después de cada dosis de la vacuna. Dado que la mayoría de las reacciones adversas a las vacunas ocurren dentro de los primeros días después de cada dosis, es una práctica común y generalmente aceptable que se preste especial atención a la recopilación de información sobre cualquier evento adverso que ocurra dentro de aproximadamente 5-7 días (más tiempo para las vacunas vivas). Mientras que el registro de eventos posteriores (por ejemplo, hasta 14 días después de la dosis o hasta el momento de la siguiente dosis en programas de dosis múltiples) se obtiene por contacto telefónico o cuando los vacunados asisten realmente para la siguiente dosis. El solicitante debe justificar la duración del período de seguimiento después de la última dosis.

El análisis de la posible relación de los eventos adversos con la vacuna debe utilizar categorías estandarizadas para la asignación de causalidad. Además, los eventos adversos posteriores a la vacunación deben clasificarse según sean:

- Debido a las características intrínsecas de la preparación de la vacuna y / o la respuesta individual
- La vacuna se precipitó, es decir, se activó debido a la recepción de la vacuna, pero probablemente habría ocurrido en un momento posterior
- Debido a errores administrativos y de otro tipo, incluidos errores de BPM, errores de dosificación
- Coincidente, es decir, relacionado temporalmente pero no debido a la inmunización.

Pueden observarse diferencias en el perfil de seguridad entre determinadas subpoblaciones y también con dosis consecutivas durante el calendario de vacunación. En estos casos, puede ser necesario obtener datos suficientes para detectar al menos eventos adversos poco comunes en varios subconjuntos antes de que se pueda otorgar una autorización de

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 52 de 53

comercialización y / o el solicitante debe abordar estos asuntos en estudios posteriores a la comercialización con la potencia adecuada.

- Debe finalizar una especificación de riesgo que incluya una descripción de los posibles problemas de seguridad relacionados con el carácter intrínseco de la vacuna y / o el carácter intrínseco de la respuesta individual.
- Se debe presentar un plan de gestión de riesgos. Cualquier control de seguridad específico impuesto debe tenerse en cuenta en el plan de gestión de riesgos. Deben existir planes para el seguimiento de la eficacia de la vacuna.
- Deben existir sistemas de farmacovigilancia y procedimientos (incluidos los números de lote y las vacunas concomitantes, además de la trazabilidad) para lograr un control adecuado de la seguridad.


Las consideraciones generales para la farmacovigilancia y para el desarrollo de un plan de farmacovigilancia son las mismas que para todos los demás tipos de medicamentos. Sin embargo, las vacunas casi siempre se administran a personas sanas. Este hecho tiene implicaciones para la reevaluación continua de la relación riesgo-beneficio general de la vacuna.

8.3. LIBERACIÓN DE LOTES DE VACUNAS

C. LIBERACIÓN DE LOTES Y EXENCIÓN DE LIBERACIÓN DE LOTES (EXCLUSIVO PARA VACUNAS):

El trámite correspondiente a realizar, una vez autorizado el protocolo es la Liberación de Lotes o Exención de Liberación de Lotes de Vacunas, el usuario deberá de realizar el trámite de acuerdo a lo descrito en el documento C03-CC-05-CELLPB.GUI01 GUÍA DE USUARIO PARA LOS PROCESOS DE LIBERACIÓN DE LOTE DE VACUNAS Y EXENCIÓN DE LIBERACIÓN DE LOTE DE VACUNAS.

No se omite manifestar que también se cuenta con el procedimiento para el reporte de falla de cadena de frío C03-CC-05-CELLPB.GUI02 GUÍA DE USUARIO PARA REPORTE DE FALLA DE CADENA DE FRÍO DE VACUNAS y su respectiva herramienta de

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-03-DRS_CIC.GUI08
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Página 53 de 53

notificación C03-CC-05-DRS_CELLPB.HER14 INSTRUMENTO DE REPORTE DE FALLA EN LA CADENA DE FRÍO.

9. CONTACTO

- Correo: ensayos.clinicos@medicamentos.gob.sv
- Teléfono: 2522-5000