



ASPECTOS TÉCNICOS DE LA REGULACIÓN PARA LA AMPLIACIÓN DE VIDA ÚTIL DE VACUNAS

Lima, setiembre del 2023

ASPECTOS TÉCNICOS DE LA REGULACIÓN PARA LA AMPLIACIÓN DE VIDA ÚTIL DE VACUNAS

I. ANTECEDENTES

i. DECRETO SUPREMO Nº 016-2011-SA. REGLAMENTO PARA EL REGISTRO, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y PRODUCTOS SANITARIOS.

El artículo 103 del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado por Decreto Supremo Nº 016-2011-SA, modificado por Decreto Supremo Nº 011-2016-SA, establece que los productos biológicos incluyen: a) Inmunológicos: vacunas, sueros y alérgenos; b) Derivados de sangre humana y plasma humano; c) Productos obtenidos por procedimientos biotecnológicos (productos biotecnológicos), tales como: Técnica del ADN recombinante, Técnicas de anticuerpos monoclonales e hibridoma, así como otros métodos que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) determine de acuerdo al avance de la ciencia; y, d) Otros productos biológicos;

Artículo 103.- De los productos biológicos

El producto biológico contiene una sustancia biológica la cual se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su calidad, una combinación de ensayos físico-químicos y biológicos junto con el proceso de producción y su control.

Los productos biológicos incluyen:

- a) Inmunológicos: vacunas, sueros y alérgenos;*
- b) Derivados de sangre humana y plasma humano;*
- c) Productos obtenidos por procedimientos biotecnológicos (productos biotecnológicos), tales como:*
 - Técnica del ADN recombinante;*
 - Técnicas de anticuerpos monoclonales e hibridoma;*
 - Otros métodos que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) determine de acuerdo al avance de la ciencia;*
- d) Otros productos biológicos”.*

Asimismo, el artículo 104 del precitado Reglamento, modificado por Decreto Supremo N° 016-2017-SA, establece los requisitos que deben presentarse para la inscripción y reinscripción en el registro sanitario de los productos biológicos, señalando además que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) propone normas que regulen los detalles particulares respecto de la presentación y contenido de los documentos requeridos, según el tipo de producto biológico.

Artículo 104.- Requisitos para la inscripción y reinscripción de productos biológicos

Para la inscripción y reinscripción en el registro sanitario de los productos biológicos, el interesado debe presentar los siguientes requisitos:

...

La Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) propone normas que regulen los detalles particulares respecto de la presentación y contenido de los documentos requeridos, según el tipo de producto biológico.

ii. DECRETO SUPREMO N.° 020-2021-SA

El Decreto Supremo N.° 020-2021-SA, del 27 de julio de 2021 aprueba el Reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de productos biológicos: vacunas.

En el Artículo 4 del DS N° 020-2021-SA se establece que el contenido de la documentación requerida para solicitar registro sanitario de productos biológicos: vacunas, se presenta según lo indicado en el presente Reglamento y se ciñe a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF), del Consejo Internacional de Armonización (ICH), de la agencia Europea de Medicamentos (EMA), de la Dirección General de Productos de Salud y Alimentos de Canadá (Health Canadá), y/o de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA).

Decreto Supremo N.° 020-2021-SA

TÍTULO II

DE LA PRESENTACIÓN Y CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS REQUERIDOS EN UNA INSCRIPCIÓN Y REINSCRIPCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS: VACUNAS

Artículo 4. contenido de la documentación

El contenido de la documentación requerida para solicitar registro sanitario de productos biológicos: vacunas, se presenta según lo indicado en el presente Reglamento y se ciñe a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF), del Consejo Internacional de Armonización (ICH), de la agencia Europea de Medicamentos (EMA), de la Dirección General



de Productos de Salud y Alimentos de Canadá (Health Canadá), y/o de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA).

iii. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD - OMS

El reporte “WHO Expert Committee on Biological Standardization” de la organización Mundial de Salud, en su Anexo 3 incluye las “Directrices para la evaluación de la estabilidad de las vacunas” (OMS, 2006), donde se ofrece a los fabricantes dos opciones para las pruebas de estabilidad con respecto al diseño y análisis de datos:

- El método “tradicional” basado en el cumplimiento del criterio de aceptación y la determinación de la vida útil como el tiempo asociado con la última medición dentro de la especificación; y
- El “nuevo” método, en el que se utiliza la evaluación estadística para definir una fecha de caducidad mediante la extrapolación de los datos.

En el numeral 8.3 se encuentra el “Cálculo del período de caducidad y/o potencias mínimas de liberación”, donde se establece que puede usarse modelos estadísticos y propone la fórmula para ello.

“... modelos estadísticos, como el análisis de regresión, para analizar datos de estabilidad de vacunas en tiempo real. Este método utiliza un intervalo de confianza estadístico en la regresión de las mediciones del estudio de estabilidad para determinar el tiempo máximo durante el cual es probable que un lote cumpla con el criterio de aceptación de caducidad. Alternativamente, un fabricante puede desear calcular un criterio mínimo de aceptación de liberación, que garantice que el lote permanecerá dentro del criterio de aceptación de caducidad durante toda la vida útil de la vacuna. Esto emplea métodos similares a los descritos para la determinación de la vida útil y puede incluir factores relacionados con las condiciones de uso además de la temperatura de almacenamiento etiquetada. Las tasas de pérdida y sus incertidumbres asociadas (error estándar de la pendiente) obtenidas mediante análisis estadístico se pueden combinar junto con la variabilidad del ensayo de liberación para calcular un criterio mínimo de aceptación de liberación. La fórmula utilizada para estimar el criterio mínimo de aceptación de liberación se ilustra para el caso de la potencia de la vacuna:

$$\text{MinimumReleaseSpecification} = \text{ClinicalMinimum} + \sum t_i \hat{b}_i + z_{\alpha} \cdot \sqrt{\sum t_i^2 s_{b_i}^2 + s_{\text{Assay}}^2}$$

where Clinical Minimum = the lowest dose of vaccine that shows adequate immunogenicity or efficacy, usually reported as percent response or percent protected in the tested population,

t_i = time at the i^{th} temperature,

\hat{b}_i = loss rate at the i^{th} temperature,

z_{α} = a statistical constant, associated with 95% confidence,

s_{b_i} = standard error of estimate of \hat{b}_i , and

s_{Assay} = release assay variability, expressed as standard error.

iv. AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS - EMA

19 de octubre de 2022 Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA emite un “Informe de evaluación Nombre de fantasía: Spikevax Nombre común: vacuna de ARNm contra la COVID-19 (modificada con nucleósidos) Procedimiento N° EMEA/H/C/005791/II/0084/G” (EMA, 2022). El programa de estabilidad de registro del producto terminado mRNA-1273.222 (0,10 mg/mL) se ejecutó de acuerdo con ICH Q1A (R2) (ICH, ICH Q1A (R2) Stability testing of new drug substances and drug products - Scientific guideline, 2003), Pruebas de estabilidad de nuevos fármacos y productos, y ICH Q5C (ICH, ICH Q5C Stability testing of biotechnological/biological products - Scientific guideline, 1966), Pruebas de estabilidad de productos biotecnológicos/ biológicos, y aunque no disponían de datos de estabilidad en condiciones de tiempo real para los dos lotes de presentados, pudieron realizar una evaluación que terminó aprobando la ampliación a 12 meses.

...

Se han establecido mediciones directas de aquellos atributos de mayor importancia y esos ensayos se incluyen en el panel de liberación de rutina. El atributo de calidad del producto que ha demostrado ser más sensible durante la fabricación y distribución del producto es la integridad del ARNm, evaluada mediante la pureza del ARNm. La degradación del ARNm en el producto se ha estudiado ampliamente mediante la aplicación de un ensayo cromatográfico sensible para evaluar la formación de degradantes de ARN. Existe una fuerte correlación cuantitativa entre la degradación del ARN medida directamente y los niveles de expresión de proteínas. La medida directa de la degradación del ARNm utilizando el ensayo de pureza del ARNm mediante RP-IP-HPLC es la medida de la actividad del producto que más indica la estabilidad.

El programa de estabilidad de registro del producto terminado mRNA-1273.222 (0,10 mg/mL) se ejecutó de acuerdo con ICH Q1A (R2)¹, Pruebas de estabilidad de nuevos fármacos y productos, y ICH Q5C², Pruebas de estabilidad de productos biotecnológicos/biológicos.

...

También se acepta el almacenamiento durante 12 meses entre -50°C y -15°C, siempre que una vez descongelado y almacenado entre 2°C y 8°C, protegido de la luz, el vial sin abrir se acabe en un máximo de 14 días. (en lugar de 30 días, cuando se almacena entre -50°C y -15°C durante 9 meses).

v. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA

El 04 de noviembre del 2022 la FDA responde a las enmiendas solicitadas por moderna sobre cambios en el proceso de fabricación de la vacuna COVID-19, Moderna había presentado información y datos para respaldar la extensión de la vida útil de lotes seleccionados del medicamento ARNm-1273 de 9 meses a 12 meses cuando se almacenan en las condiciones recomendadas de almacenamiento a largo plazo de -50 °C a -15 °C. Esta duración puede incluir hasta 30 días de almacenamiento a 2 °C – 8 °C y hasta 24 horas de almacenamiento a temperatura ambiente (25 °C). La FDA resolvió que luego de completar su revisión y, según la información enviada, estaban de acuerdo con los cambios planteados. (FDA, 2022)

-
- ¹ ICH Q1A (R2) PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE NUEVAS SUSTANCIAS Y PRODUCTOS FARMACÉUTICOS - DIRECTRIZ CIENTÍFICA. Este documento define el paquete de datos de estabilidad para una nueva sustancia farmacéutica o producto farmacéutico que es suficiente para una solicitud de registro dentro de las regiones ICH. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1a-r2-stability-testing-new-drug-substances-and-drug-products-scientific-guideline>
 - ² ICH Q5C PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS/ BIOLÓGICOS - DIRECTRIZ CIENTÍFICA. Este documento cubre la generación y presentación de datos de estabilidad para proteínas y polipéptidos bien caracterizados, sus derivados y productos de los que son componentes, y que se aíslan de tejidos, fluidos corporales, cultivos celulares o se producen mediante tecnología de ADNr. También puede aplicarse a otros tipos de productos, como las vacunas convencionales, previa consulta con las autoridades reguladoras correspondientes. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q5c-stability-testing-biotechnological-biological-products-scientific-guideline>



II. ANALISIS

El Artículo 4 del Decreto Supremo N.º 020-2021-SA, del 27 de julio de 2021 establece como referentes a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF), del Consejo Internacional de Armonización (ICH), de la agencia Europea de Medicamentos (EMA), de la Dirección General de Productos de Salud y Alimentos de Canadá (Health Canadá), y/o de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), siendo que el contenido de la documentación requerida para solicitar registro sanitario de productos biológicos: vacunas, se puedan presentar basados en las directivas emitidas por estas entidades.

La Organización Mundial de la Salud OMS emitió el 2006 las Directrices para la evaluación de la estabilidad de las vacunas, dando a los fabricantes dos opciones para las pruebas de estabilidad con respecto al diseño y análisis de datos: a) El método “tradicional” basado en el cumplimiento del criterio de aceptación y la determinación de la vida útil como el tiempo asociado con la última medición dentro de la especificación; y b) El método, en el que se utiliza la evaluación estadística para definir una fecha de caducidad mediante la extrapolación de los datos.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, basado en directivas ICH, el 19 de octubre de 2022 amplió a 12 meses la vigencia de la vacuna de ARNm contra la COVID-19 Spikevax.

La FDA el 04 de noviembre del 2022 amplió la vigencia de la vacuna COVID-19, Moderna de 9 meses a 12 meses cuando se almacenan en las condiciones recomendadas de almacenamiento a largo plazo de -50 °C a -15 °C. Esta duración puede incluir hasta 30 días de almacenamiento a 2 °C – 8 °C y hasta 24 horas de almacenamiento a temperatura ambiente (25 °C).



III. CONCLUSION

1. Según lo establecido por OMS, pueden usarse: a) El método basado en el cumplimiento del criterio de aceptación y la determinación de la vida útil como el tiempo asociado con la última medición dentro de la especificación; o b) La evaluación estadística para definir una fecha de caducidad mediante la extrapolación de los datos.
2. la vigencia de la vacuna COVID-19 de Moderna fue ampliada de 9 meses a 12 meses por la EMA y FDA, entidades de alta vigilancia sanitaria.



Bibliografía

- EMA. (2022). *Assessment report. Spikevax . COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)* . Procedure No. EMEA/H/C/005791/II/0084/G. Marketing authorisation holder (MAH): Moderna Biotech Spain, S.L. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-h-c-5791-ii-84-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- FDA. (2022). *Amended Emergency Use Authorization – Concurrence NOVEMBER 04, 2022*. Retrieved from <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/expiration-dating-extension#covidvaccines>
- ICH. (1966). *ICH Q5C Stability testing of biotechnological/biological products - Scientific guideline*. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q5c-stability-testing-biotechnological-biological-products-scientific-guideline>
- ICH. (2003). *ICH Q1A (R2) Stability testing of new drug substances and drug products - Scientific guideline*. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1a-r2-stability-testing-new-drug-substances-and-drug-products-scientific-guideline>
- OMS. (2006). *GUIDELINES ON STABILITY EVALUATION OF VACCINES. WHO/BS/06.2049*. Retrieved from https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-quality/guidelines-on-stability-evaluation-of-vaccinesec802a21-dc04-455b-b09c-b7ff76c4d160.pdf?sfvrsn=9a3a8dcb_1

