

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto que los interesados, a partir del 1º de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2015, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, México, DF Fax: 5207 6890
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

ESTABILIDAD DE VACUNAS Y OTROS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

La estabilidad de vacunas y otros productos biológicos se define como la capacidad que tienen para mantener sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biológicas dentro de las especificaciones establecidas hasta su fecha de caducidad.

Los estudios de estabilidad se pueden realizar en diferentes etapas, que incluyen: su desarrollo, ensayos clínicos, producción, registro, liberación de lotes y el monitoreo posterior a la comercialización.

Para realizar estudios de estabilidad es necesario considerar diferentes requisitos, mismos que se establecen caso por caso dependiendo del tipo de producto, por ejemplo tipo de vacuna: atenuada, inactivada; naturaleza del inmunógeno, entre otros.

En el diseño de los estudios de estabilidad se definen de inicio los parámetros a evaluar, la frecuencia de pruebas a realizar, el tipo de análisis y la forma de interpretación de datos. Por otro lado es importante considerar que, en cuanto a las condiciones ambientales para las vacunas y otros productos biológicos, la temperatura es el factor relevante que afecta las características del producto, eficacia y seguridad y por tanto en el diseño se definen principalmente las condiciones de temperatura a las que serán evaluadas con relación al tiempo, en el sistema contenedor-cierre correspondiente de acuerdo al diseño del producto.

Las pruebas que se realizan en los estudios de estabilidad incluyen aquellas que demuestren eficacia y seguridad del producto, mismas que son realizadas en las muestras, conservadas a las temperaturas recomendadas de almacenamiento y conforme al protocolo establecido.

SELECCIÓN DE PARÁMETROS INDICADORES DE ESTABILIDAD Y FRECUENCIA DE PRUEBA EN DIFERENTES ETAPAS DE PRODUCCIÓN

Los parámetros indicativos de estabilidad se establecen desde el diseño del protocolo de estudios de estabilidad, considerando la naturaleza del antígeno, otros componentes presentes en el

producto y el proceso de producción. Los parámetros reflejan la asociación entre la calidad del producto y la eficacia o la seguridad demostrada en los ensayos clínicos. Algunos indicadores de estabilidad son: la prueba de potencia, contenido de antígeno, apariencia, pH, toxicidad anormal, toxicidad específica, contenido de preservativo, esterilidad, contenido de adyuvante, entre otros. La frecuencia establecida para realizar pruebas como en el caso de medicamentos no biológicos (0, 3, 6, 9, 12 y 18 meses y después cada 6 meses), a excepción de aquellos productos que justifiquen. Por lo que los tiempos de prueba se tendrán que establecer conforme a las características propias de la vacuna y otros productos biológicos a evaluar.

ESTUDIOS EN DIFERENTES ETAPAS DE FABRICACIÓN

Productos intermedios. Las pruebas de estabilidad se realizan en cosechas individuales, graneles monovalentes, graneles multivalentes y granel final, cuando éstos son almacenados por periodos prolongados de tiempo (varios años) y permiten establecer la vigencia de almacenamiento fundamentada en estudios de estabilidad.

De acuerdo a las buenas prácticas de fabricación el productor contará con estos estudios documentados. Para productos nuevos, las pruebas de estabilidad acelerada pueden proporcionar datos útiles para apoyar su registro y formarán parte del expediente de registro y estarán especificados y soportados con evidencia suficiente de que la fecha de vigencia de éstos no impacta la calidad, seguridad y eficacia del producto final.

Edad acumulativa de un antígeno en el producto terminado. La estabilidad de las características de un producto final se garantiza durante toda la vida media, independientemente del tiempo en que los productos intermedios fueron utilizados en el proceso de producción. La edad de todos los componentes al final de la vida media es considerada como un tiempo acumulativo del producto. En la práctica, los datos de estabilidad sobre el producto final incluirán los datos generados de los productos intermedios de diferentes tiempos de vigencia utilizados en la formulación.

Producto terminado. La estabilidad de un lote final de vacuna es influenciada por la estabilidad de todos los productos intermedios, así como de la formulación final. Para el caso de vacunas combinadas, la estabilidad de cada componente será evaluada y los datos se incluirán en el expediente del producto.

Presentación de vacuna, sistema contenedor-cierre. El impacto del sistema contenedor-cierre sobre la estabilidad y la calidad, puede evaluarse por la exposición de muestras y el mantenimiento de ellas en diferentes posiciones durante un cierto periodo de tiempo. Estas posiciones simularán las situaciones posibles que pueden ocurrir durante el manejo, transporte y almacenamiento de la vacuna.

Estabilidad de vacunas liofilizadas. Es necesario contar con datos para apoyar el uso de vacuna después de su reconstitución como parte de los estudios de estabilidad realizados al producto final.

En la evaluación de vacunas liofilizadas, además de las pruebas para demostrar la eficacia y seguridad se considerará

la humedad residual, las características físicas del liofilizado, el tiempo necesario para la reconstitución y la apariencia de la vacuna reconstituida.

CONSIDERACIONES REGULATORIAS DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Los estudios de estabilidad en vacunas y otros productos biológicos tienen como objetivo: determinar el periodo de almacenamiento de productos intermedios, determinar o modificar la fecha de caducidad, establecer la especificación mínima de liberación para el producto final y monitorear la estabilidad de la vacuna posterior a la comercialización. Adicionalmente permiten contar con información para la comparación de cambios en la producción o formulación.

Los datos de estabilidad para registro serán generados sobre lotes representativos de la producción a nivel industrial y con la formulación final. Los cambios en la producción requerirán estudios de estabilidad adicionales y aprobación por parte de la autoridad regulatoria.

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA APROBACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

Los lotes utilizados para ensayos clínicos contarán con datos suficientes que permitan caracterizar su estabilidad.

Es frecuente que en estas etapas no se conozcan los correlatos de protección, lo que dificulta definir ensayos de potencia apropiados u otros parámetros indicativos de estabilidad, por lo que podrán utilizarse datos generados en las fases previas de la evaluación clínica (Fase I/II) que pueden ser utilizados como dosis modelo de las etapas clínicas posteriores (Fase III). Se deben de identificar productos de degradación que puedan presentarse a través del tiempo. Para estimar la potencia de las vacunas y otros productos biológicos que se utilizan en ensayos clínicos se emplean modelos estadísticos.

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA REGISTRO

La estabilidad de la vacuna y por consiguiente la vida útil, la fecha de caducidad y las condiciones de almacenamiento se determinarán con base en los resultados de estudios de estabilidad en tiempo real. Estos estudios se realizan en material representativo del proceso de fabricación y de formulación final, es decir pueden considerarse datos de lotes piloto, y posteriormente demostrar la comparabilidad con lotes a escala industrial. Los datos de estabilidad acelerada, adicionalmente a los datos de estabilidad en tiempo real, permiten establecer la especificación mínima de liberación, considerando la exposición del producto final a excursiones de temperatura durante el manejo y transporte.

En algunos casos en donde los estudios de estabilidad son prolongados, se pueden establecer algunos valores predictivos de los parámetros de estabilidad por la extrapolación de datos, siempre y cuando se demuestre consistencia de fabricación, el diseño apropiado del estudio de estabilidad, el análisis de los datos

y el impacto sobre los parámetros relevantes de los ensayos clínicos.

Cuando se propone una vida útil de más de 6 meses y el cambio en el parámetro de estabilidad es lineal, se deben de presentar a la autoridad sanitaria correspondiente datos de condiciones de almacenamiento y tiempo real de mínimo 6 meses.

MONITOREO DE ESTABILIDAD POSTERIOR AL REGISTRO

Es necesario el monitoreo continuo de la estabilidad de la vacuna posterior al registro y se pueden emplear diferentes diseños, el objetivo de los estudios es apoyar las especificaciones de la vida útil y verificar el perfil de estabilidad de la vacuna.

PRUEBAS DE ESTABILIDAD TÉRMICA PARA LIBERACIÓN DE LOTES

La estabilidad térmica o degradación acelerada será considerada como una característica de la vacuna que proporciona un indicador de consistencia de la producción con fines de liberación de lote. La prueba de estabilidad térmica no está diseñada para proporcionar un valor predictivo de la estabilidad en tiempo real, sin embargo sirve para probar la conformidad con una especificación para la vacuna evaluada.

La estabilidad térmica es parte de las especificaciones de liberación de lote para las vacunas atenuadas, tales como la vacuna BCG, antipoliomielítica oral, sarampión, parotiditis, rubéola y fiebre amarilla.

DISEÑOS DE ESTUDIOS Y CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

En el diseño de los estudios de estabilidad de vacunas y otros productos biológicos se establecerá claramente el propósito del estudio, cómo se realizará el análisis de los resultados y la interpretación de datos. La variabilidad de los ensayos biológicos será considerada cuidadosamente por lo que es relevante seleccionar un diseño apropiado y el adecuado método de análisis de los datos.

Los estudios de estabilidad estarán soportados con un protocolo, el cual debe incluir en el diseño del estudio, los métodos de análisis indicativos de estabilidad, la frecuencia de análisis, el periodo del estudio, las condiciones de almacenamiento, los criterios de aceptación y el tratamiento estadístico de los resultados.

Los estudios de estabilidad en tiempos y condiciones reales se plantearán con la finalidad de minimizar la incertidumbre asociada con la caracterización de cambios en el producto con el tiempo, ya sea incrementando el número de lotes a probar o un mayor número de puntos a analizar en cada lote asegurando la potencia adecuada y seguridad del producto a lo largo de su vida útil.

Selección y evaluación de muestras. Cuando para la misma formulación se tienen diferentes presentaciones para cada sistema contenedor-cierre (volumen, concentración, masa, entre otros), se puede considerar en el diseño de pruebas de

estabilidad sólo las presentaciones de los extremos. Para cada muestra, un mínimo de tres lotes de vacuna se incluirán en el estudio, si son utilizados menos de tres lotes en los estudios se debe justificar en el protocolo de estabilidad.

Por otra parte, se puede emplear un diseño estadístico conocido como Sistema Matriz para asegurar que las muestras evaluadas son representativas de todas las muestras consideradas en el estudio, en el cual el total de pruebas incluidas se distribuyen a lo largo del tiempo en los diferentes lotes analizados, como se muestra en los ejemplos de las tablas siguientes:

LOTE	TIEMPO (meses)						
	0	1	3	6	9	12	18
Lote 1	✓	✓				✓	✓
Lote 2	✓		✓			✓	
Lote 3	✓			✓		✓	✓
Lote 4					✓	✓	

Muestra	Prueba A	Prueba B	Prueba C	Prueba D
Lote 1	✓	✓		✓
Lote 2	✓	✓	✓	
Lote 3	✓		✓	✓

Ensayos utilizados en estudios de estabilidad y la expresión de resultados

Es importante utilizar ensayos cuantitativos en donde se asigne un valor definido (por ejemplo, potencia en unidades internacionales o contenido de antígeno en microgramos). No se utilizarán sólo resultados descriptivos como, cumple o no cumple, excepto para aquellas pruebas como esterilidad.

Es necesario contar con métodos validados. El diseño del estudio puede ser utilizado para mitigar el efecto de la variabilidad del ensayo. La calibración de estándares y el uso de preparaciones de referencia en los estudios de estabilidad son cruciales y se considerarán en los análisis de datos. La comparación con una muestra sin incubar, del mismo lote sujeto a prueba de estabilidad puede reducir el efecto de variabilidad de largo plazo. Para este propósito, las muestras de prueba pueden regresarse a la condición de almacenamiento bajo las cuales la vacuna se conoce que es estable, después son evaluadas junto con las muestras sin incubar del lote de estabilidad.

Diseño de estudios para apoyar el registro del producto

Estos estudios se realizarán en materiales que representan los intermedios finales del proceso y el producto acondicionado listo para comercializar. **La comparabilidad de lotes en desarrollo y de escala completa de producción será demostrada.** El objetivo de estos estudios es **soportar la potencia mínima de liberación o el tiempo máximo de vida útil asegurando** que el producto mantiene la potencia mínima efectiva a través de la vida útil, y en algunos casos, para asegurar que los productos de degradación no exceden los niveles mostrados como seguros en los estudios preclínicos y clínicos.

Los estudios de estabilidad en productos comercializados soportarán las exposiciones planeadas de la vacuna a excursiones esperadas, durante el etiquetado, acondicionamiento, inspección y envío a los distribuidores. **Estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo en condiciones particulares de almacenamiento deberán realizarse en paralelo para soportar las posibles excursiones de temperatura.**

Los estudios de estabilidad a largo plazo en lotes comerciales permitirán contar con suficiente información referente a la cinética del producto para establecer **su vida útil.** De esta forma, si los estudios preliminares indican una cinética no lineal, con cambios rápidos tempranamente en las características del producto, será necesario realizar más lecturas en el inicio de los estudios de estabilidad para caracterizar mejor la cinética, mientras que las medidas posteriores pueden ser determinadas a intervalos más amplios. Intervalos más regulares se pueden seleccionar cuando la cinética de la vacuna es lineal.

Diseño de estudios para el monitoreo de la estabilidad postcomercialización. En los estudios de estabilidad a largo plazo se utilizan uno o más lotes, los parámetros que se evalúan incluyen atributos relacionados con la eficacia y seguridad del producto.

Pueden ser utilizados diseños estadísticos en conjunto con plan de análisis de datos, **que permitan la adecuada** interpretación de los resultados y las acciones que se tomarán en caso de **presentarse** no conformidades con los criterios de aceptación.

Diseño de estudios de estabilidad y análisis de datos para apoyo de cambios en el proceso de producción. Por lo menos tres lotes de vacuna fabricada por el nuevo proceso son evaluados de manera concurrente a diferentes temperaturas (al menos tres). Las temperaturas y tiempos se seleccionarán de acuerdo al conocimiento de las características de estabilidad de la vacuna particular. Estudios de estabilidad acelerada se diseñarán para obtener estimados confiables de los cambios en las características de estabilidad. Dos puntos en tiempo (inicial y final) pueden evaluarse a cada temperatura acelerada para obtener una proporción de pérdida. Dos puntos son estadísticamente óptimos cuando se conoce que la cinética es lineal. Se considerarán más de dos puntos para cinéticas no lineales. El plan para análisis de datos, así como los criterios de aceptación para equivalencia, estarán documentados en los

protocolos de los estudios de estabilidad. Los estudios de estabilidad a largo plazo de la vacuna fabricada después del cambio en el proceso pueden realizarse a través del monitoreo posterior a la autorización del mismo. Los datos de estos estudios son generalmente analizados por comparación de los parámetros de estabilidad entre diferentes lotes, incluyendo lotes fabricados con el anterior y el nuevo proceso.

Análisis de datos de estudios de estabilidad que brindan soporte a cambios en procesos de producción

Cuando se realizan cambios en el proceso, los estudios a corto plazo a temperaturas aceleradas pueden apoyar la conclusión de que el cambio en el proceso no afecta la estabilidad de la vacuna. Las proporciones de pérdidas de los estudios de estabilidad acelerada en el producto actual y el fabricado después del proceso de cambio pueden compararse para establecer el comportamiento de la vacuna obtenida con el nuevo proceso.

Es posible comparar las diferencias en las proporciones de pérdidas a cada temperatura con criterios de aceptación predefinidos. Un intervalo de confianza en la diferencia en logaritmo natural de la tasa de pérdida a cada temperatura puede calcularse de la siguiente manera:

$$\bar{y}_N - \bar{y}_0 \pm t_{\alpha} s \sqrt{1/n_N + 1/n_0}$$

Donde:

\bar{y}_N = Promedio de la tasa de pérdida expresada como logaritmo natural entre lotes, para los materiales del nuevo proceso.

\bar{y}_0 = Promedio de la tasa de pérdida expresada como logaritmo natural entre lotes, para los materiales del proceso anterior.

t_{α} = Constante estadística relacionada al nivel de confianza (normalmente 95 %).

s = Variabilidad combinada de las tasas de pérdida para los materiales del nuevo proceso y anterior, expresada como logaritmo natural.

$1/n_N$ = Número de lotes del nuevo proceso en el estudio.

$1/n_0$ = Número de lotes del proceso anterior en el estudio.

La diferencia entre las tasas de pérdida en logaritmos naturales, se utiliza debido a que es aproximadamente igual a la diferencia de porcentajes en las pérdidas entre los materiales del nuevo proceso y anterior. La estabilidad de los materiales del nuevo proceso puede ser juzgada satisfactoriamente si el intervalo de confianza cumple con los criterios de aceptación predefinidos. Si se observa una equivalencia de estabilidad entre el nuevo proceso y el anterior, el intervalo de confianza debe caer entre dos criterios de aceptación contiguos. Así, por ejemplo, si el criterio de aceptación de la diferencia es -0.10 a 0.10 y el intervalo de confianza es (-0.02 a 0.08), se puede concluir que la estabilidad con el nuevo proceso es igual a la del proceso anterior a esa temperatura por lo que puede considerarse satisfactoria la estabilidad con el nuevo proceso si el intervalo de confianza cumple los criterios de aceptación predefinidos.

Análisis de datos. El plan de análisis de datos estará documentado en el protocolo de estabilidad, antes de iniciar el estudio. Especificando si las mediciones individuales se comparan con los criterios de aceptación o los resultados son sujetos a análisis estadístico. Cuando los datos sean analizados estadísticamente, el tipo de análisis, la interpretación y el uso de resultados estadísticos debe especificarse.

A. Estudio de estabilidad comparando las mediciones con criterios de aceptación. El análisis de datos de un estudio de estabilidad de vacuna puede requerir la comparación de las mediciones con criterios de aceptación. En tales casos, la conformidad con el criterio es asegurada utilizando un intervalo de confianza sobre el método de análisis

B. Estimación de los parámetros de estabilidad, incluyendo variabilidad en los estimados de estabilidad.

El modelaje estadístico como análisis de regresión puede utilizarse para analizar los datos de estabilidad y puede realizarse con datos colectados después de tres o más puntos obtenidos a través del tiempo en el estudio de estabilidad. Se pueden obtener estimados más precisos de la estabilidad de vacuna con un mayor número de lotes y puntos en el tiempo del estudio de estabilidad.

C. Cálculo del periodo de caducidad y potencias mínimas de liberación.

El análisis de regresión como modelaje estadístico, puede utilizarse para analizar los datos de estabilidad de la vacuna en condiciones reales de tiempo. Este método utiliza un intervalo de confianza estadístico o la regresión de los valores del estudio de estabilidad para determinar el máximo tiempo en el cual un lote cumple con los criterios de aceptación del periodo de caducidad.

Alternativamente, se puede calcular el criterio mínimo de liberación para asegurar que el lote permanece en el criterio de aceptación del periodo de caducidad a través de la vida útil de la vacuna. Para ello se utiliza un método similar al descrito para la determinación de vida útil y puede incluir factores relacionados a las condiciones de uso adicionalmente a la temperatura de almacenamiento indicada en la etiqueta. La proporción de pérdida y sus incertidumbres asociadas (error estándar de la pendiente) obtenida por análisis estadísticos puede combinarse con la variabilidad del ensayo de liberación, para calcular un criterio de aceptación para un mínimo de liberación. La fórmula utilizada para estimar el criterio de aceptación del mínimo de liberación se ejemplifica a continuación para el caso de potencia de vacuna:

$$L = MC + \sum t_i \hat{\epsilon}_i + z_{\alpha} \cdot \sqrt{\sum t_i^2 s_{\hat{\epsilon}_i}^2 + s_{E_{ensayo}}^2}$$

Donde:

L = Especificación mínima de liberación

MC = Mínimo clínico, que corresponde a la dosis más baja de vacuna que muestra adecuada inmunogenicidad o eficacia,

usualmente reportada como porcentaje de respuesta o porcentaje de protección en la población estudiada.

t_i = Tiempo a la temperatura i^{th} .

\hat{e}_i = Proporción de pérdida a la temperatura i^{th} .

z_{α} = Constante estadística, asociada con el 95 % de confianza.

$s_{\hat{e}_i}^2$ = Error estándar del estimado de \hat{e}_i .

s_{Ensayo} = Variabilidad del ensayo de liberación, expresado como un error estándar.

Los lotes comerciales cumplirán con el criterio mínimo de aceptación para ser liberados.

Análisis de estudios de estabilidad posterior al registro. La conformidad con los criterios de aceptación es asegurada utilizando intervalos de confianza sobre la medida de estabilidad estimada. El modelaje estadístico como regresión permite estimar las características del lote en un punto específico del estudio de estabilidad.

Evaluación de estabilidad de vacunas combinadas. Cada componente de la vacuna (después de la combinación) será evaluado para apoyar el registro inicial de vacuna combinada. La vida útil de una vacuna combinada la determina el componente de menor vida útil. Los datos generados en vacunas monovalentes apoyarán los estudios de estabilidad de vacunas combinadas. La estabilidad de una vacuna combinada no estará basada en la extrapolación de datos de estabilidad de componentes individuales.