



APRUEBA GUÍA DE REQUISITOS PARA SOLICITAR EL REGISTRO SANITARIO DE VACUNAS ANTE EL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE.

RESOLUCIÓN EXENTA Nº _____/

SANTIAGO,

12.12.2013 004115

VISTOS ESTOS ANTECEDENTES: la providencia núm. 866, de 12 de junio de 2013, de Asesoría Jurídica; la providencia núm. 1.592, de 11 de junio de 2013, de Dirección; el memorándum núm. 571, de 10 de junio de 2013, del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos; la propuesta de Guía de requisitos para la autorización de registro sanitario de vacunas; el servicio interno núm. 204, de 19 de julio de 2013, de Asesoría Jurídica; el memorando núm. 926, de 27 de julio de 2013, del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos; el servicio interno núm. 268, de 29 de agosto de 2013, de Asesoría Jurídica; la providencia núm. 1.371, de 9 de septiembre de 2013, de Asesoría Jurídica; el memorando núm. 962, de 4 de septiembre de 2013, del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 57 incisos primero y segundo del Decreto con Fuerza de Ley Núm. 1, de 2.005, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley Núm. 2.763, de 1.979 y de las Leyes Núm. 18.933 y Núm. 18.469, el Instituto de Salud Pública de Chile, "Dr. Eugenio Suárez Herreros", en adelante el Instituto, es un servicio público funcionalmente descentralizado, dotado de personalidad jurídica y patrimonio propio, el cual dependerá del Ministerio de Salud para los efectos de someterse a la supervigilancia de éste en su funcionamiento y a cuyas políticas, normas y planes generales deberá sujetarse en el ejercicio de sus actividades, en la forma y condiciones que determina la ley en cita;

SEGUNDO: Que, de acuerdo con lo establecido en el artículo 61 letra a) del Decreto con Fuerza de Ley Núm. 1, de 2.005, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley Núm. 2.763, de 1.979 y de las Leyes Núm. 18.933 y Núm. 18.469, son atribuciones del Director del Instituto de Salud Pública, entre otras, dirigir, planificar, coordinar y supervigilar el funcionamiento del Instituto, de acuerdo con las normas, políticas y directivas aprobadas por el Ministerio de Salud;

TERCERO: Que, de su parte, el artículo 5º inciso primero de la Ley Orgánica Constitucional de Bases Generales de la Administración del Estado, dispone que "las autoridades y funcionarios deberán velar por la eficiente e idónea administración de los medios públicos y por el debido cumplimiento de la función pública";

CUARTO: Que el artículo 94 del Código Sanitario dispone que el Instituto de Salud Pública será la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos y de velar por el cumplimiento de las disposiciones que sobre la materia se contienen en dicho Código y sus reglamentos, agregando en su inciso segundo que un reglamento contendrá las normas de carácter sanitario sobre producción, registro, almacenamiento, tenencia, distribución, venta e importación, según corresponda, y las características de los productos farmacéuticos. Del mismo modo, el artículo 59 letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Núm. 1, de 2.005, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley Núm. 2.763, de 1.979 y de las Leyes Núm. 18.933 y Núm. 18.469, señala que será función del Instituto de Salud Pública ejercer las actividades relativas al control de calidad de medicamentos, detallando enseguida que dichas actividades comprenderán, entre otras, autorizar y registrar medicamentos y demás productos sujetos a estas modalidades de control, de acuerdo con las normas que determine el Ministerio de Salud; y controlar las condiciones de internación, exportación, fabricación, distribución, expendio y uso a cualquier título, como asimismo, de la propaganda y promoción de los mismos productos, en conformidad con el reglamento respectivo. Dicho reglamento se encuentra contenido en el Decreto Supremo Núm. 3, de 2.010, del Ministerio de Salud, el cual, en sus artículos 42 y 53 letra g) regulan los requisitos generales y específicos que deben cumplir las solicitudes de registro sanitario de productos biológicos, así como el procedimiento aplicable a tales solicitudes;

QUINTO: Que la Organización Mundial de la Salud define a las vacunas como productos biológicos que se destinan al ser humano, con el fin de proporcionar una inmunidad activa y específica contra un agente infeccioso, sus toxinas o antígenos elaborados por él, estimulando la producción de anticuerpos. Las vacunas que actualmente se dispone pueden ser suspensiones o soluciones de microorganismos muertos o atenuados, productos o derivados de microorganismos vivos, muertos o atenuados. Debido a su origen biológico, su proceso de manufactura es complejo y poseen una gran variabilidad de respuesta antigénica por lo que no existe la posibilidad de registrar un genérico, sino que cada vacuna que solicite su registro ante este Instituto debe presentar todos los antecedentes científicos que permitan demostrar la calidad, seguridad y eficacia del producto. El hecho que las vacunas están destinadas a prevenir enfermedades, condiciona su administración mayoritaria en población sana, por lo que es indispensable garantizar fehacientemente que estos productos son seguros, eficaces y de calidad controlada. En Chile, El Instituto de Salud Pública es responsable del proceso de evaluación de las características de cada vacuna y de la posterior autorización de su correspondiente registro sanitario, así como también, de la evaluación específica de potencia y seguridad previo a la liberación de cada lote a distribuir en el país, el cual puede ser con análisis de laboratorio, documental o ambos, siendo por su parte responsabilidad inherente al fabricante/importador la garantía de calidad del producto, que ingresa al país, que será verificada por este Servicio;

SEXTO: Que, actualmente no existe en nuestro país un documento oficial donde se reúnan y detallen los requisitos específicos para las vacunas, por lo que se requiere determinar cuales son los requisitos necesarios para la concesión de un registro sanitario de vacunas, que considere la evaluación de requisitos legales, técnicos y científicos, establecidos en esta resolución como ejercicio de un proceso regulador que contribuya a asegurar la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas destinadas a la población nacional y además dé cuenta de la transparencia del proceso de registro dando a

conocer de forma clara a los usuarios los requisitos para autorizar la solicitud de una vacuna. En este sentido, la documentación prevista en esta guía será parte del registro sanitario y representará el aval para la población de su eficacia, seguridad y calidad; y

TENIENDO PRESENTE: las facultades que me confieren los artículos citados; así como los artículos 3, 5, 11 y 13 de la Ley Orgánica Constitucional de Bases Generales de la Administración del Estado; en la Ley Núm. 19.880, que establece bases de los procedimientos administrativos que rigen los actos de los órganos de la Administración del Estado; en el Título IV del Código Sanitario; en el Decreto Supremo Núm. 3, de 2010, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano; en los artículos 60 y 61 letra a) del Decreto con Fuerza de Ley Núm. 1, de 2005, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley Núm. 2.763, de 1979 y de las Leyes Núm. 18.933 y Núm. 18.469; el artículo 10 letra a) del Decreto Supremo Núm. 1.222, de 1996, de la misma Secretaría de Estado, que aprueba el Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile; en el Decreto Supremo Núm. 64, de 27 de septiembre de 2013, del Ministerio de Salud, que nombra a don Stephan Alexis Jarpa Cuadra, en el cargo de Director del Instituto de Salud Pública de Chile, en calidad de suplente, en forma transitoria y provisional; así como lo establecido en la Resolución Núm. 1600, de 2008, de la Contraloría General de la República; dicto la siguiente:

R E S O L U C I O N

UNO. **APRUÉBASE** la siguiente **GUÍA DE REQUISITOS PARA SOLICITAR EL REGISTRO SANITARIO DE VACUNAS ANTE EL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE:**

A. Glosario de Términos:

Antígeno: Molécula que es reconocida por el sistema inmune e induce una respuesta inmunológica.

Atenuación: Proceso químico o físico mediante el cual se debilita un microorganismo vivo patógeno (bacteria o virus) con el fin de producir una respuesta inmune sin causar los efectos severos de la enfermedad.

Banco de Células de Trabajo: cultivo de células derivado de un banco de células maestro que son destinados a la preparación de los cultivos de producción. El Banco de células de trabajo es usualmente almacenado a -70°C o temperaturas inferiores. Algunos países lo conocen como Banco Secundario.

Bancos de Células Maestro: cultivo de células caracterizadas, de origen conocido, que son distribuidos en contenedor o envases, en una misma operación, de tal manera que se asegura su uniformidad y estabilidad durante el almacenamiento. El Banco maestro es usualmente almacenado a - 70°C o temperaturas inferiores. Algunos países lo conocen como Banco Primario.

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM): Normas técnicas mínimas establecidas para todos los procedimientos destinados a garantizar la calidad uniforme y satisfactoria de los productos farmacéuticos, dentro de los límites aceptados y vigentes para cada uno de ellos; estas normas técnicas serán aprobadas por decreto Supremo del Ministerio, a propuesta del Instituto.

Brote: Es la ocurrencia de dos o más casos ligados a una enfermedad transmisible.

Cadena de Frío. Serie de elementos y actos necesarios para garantizar la potencia inmunizante de las vacunas desde su fabricación hasta la administración de éstas a la población, en el rango establecido de acuerdo a su composición.

Cluster: Es la ocurrencia de un conglomerado inusual de casos que se produce en personas, lugar o tiempo y se utiliza como grupo en un estudio.

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

Cosecha: Procedimiento por el cual las células, cuerpos de inclusión o sobrenadantes crudos que contienen el principio activo no purificado se recuperan.

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

Desarrollo del Producto: se corresponde con todos los estudios realizados para demostrar que la dosis, la formulación, el proceso de fabricación y el sistema de cierre, así como los atributos microbiológicos son apropiados para el objetivo propuesto.

Detoxificación: Conversión de toxinas bacterianas a toxoides (derivados no tóxicos pero inmunogénicos de toxinas) por tratamiento químico.

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

Efectividad de vacunas: La tasa de protección conferida por la vacunación en una cierta población. Mide la protección directa e indirecta.

Eficacia: Aptitud de un medicamento o producto farmacéutico para producir los efectos terapéuticos propuestos, determinadas por métodos científicos y estudios clínicos realizados en humanos.

Especificación de Calidad: Documento técnico que define los atributos de una materia prima, material, producto, servicio u otro y que determina las variables que deben ser evaluadas en éstos, describiendo todas las pruebas ensayos y análisis utilizados para su determinación y estableciendo los criterios de aceptación o rechazo.

Estudio caso-control: Es un estudio observacional en el que las personas con una determinada enfermedad (casos) son comparadas con otras que no presentan la enfermedad (controles-vacunados), en cuanto a exposiciones previas a factores de riesgo.

Estudio de tasa de ataque secundaria. Una investigación de un brote en una población susceptible definida. La población a ser estudiada es o un cluster (en un asentamiento urbano o suburbano) o una local (o familia). Las investigaciones de los brotes pueden ser observacionales o experimentales.

Estudios observacionales. Estudio epidemiológico que se focaliza sobre eventos, exposiciones y enfermedades que ocurren en la población durante el curso de la rutina de la vida diaria. No hay intervención experimental sobre el individuo.

Estudios clínicos: son los estudios realizados en humanos para demostrar la seguridad y/o inmunogenicidad y eficacia del producto en investigación.

Estudios pre-clínicos o no clínicos: son los estudios *in vitro* o *in vivo*, efectuados en animales de experimentación, necesarios para evaluar las propiedades fármaco-toxicológicas y demostrar la seguridad de un medicamento y, cuyos resultados puedan extrapolarse a humanos. Con estos se puede decidir si se justifican estudios más amplios en seres humanos, sin exponerlos a riesgos injustificados. Se aplican asimismo para estudiar la seguridad de nuevos conservantes, adyuvantes.

Farmacovigilancia: conjunto de actividades relacionadas con la detección, la evaluación, el conocimiento y la prevención de los efectos adversos asociados al uso de los medicamentos.

Informe periódico de seguridad: Documento preparado por el titular del Registro Sanitario, cuya finalidad es actualizar la información de seguridad de un medicamento y que, entre otros elementos, contiene información de las sospechas de reacciones adversas de las que haya tenido conocimiento en el período de referencia, así como una evaluación científica actualizada del balance beneficio-riesgo del medicamento.

Inmunogenicidad: la capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitarias (por ejemplo elaboración de anticuerpos específicos, respuesta de los linfocitos T, reacción alérgica o anafiláctica).

Impurezas: Cualquier componente que no está definido como constituyente de la materia prima o producto.

Forma Farmacéutica: forma física en la cual se presenta un medicamento para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo.

Liberación de Lote: es el proceso de evaluación de cada lote individual de vacuna requerido para aprobar su uso en el mercado; pudiendo ser con análisis de laboratorio, documental o ambos. Es decir, el control independiente de cada lote para asegurar que todos los lotes producidos y usados en un país cumplen con las especificaciones de calidad establecidas.

Serie o Lote: Una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado, que se realiza en un solo ciclo productivo o a través de etapas continuas, que se caracteriza por su homogeneidad.

Materiales de Partida: toda sustancia de origen biológico, tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos de origen humano o animal y los sustratos celulares recombinantes o no utilizados en la producción.

Materias Primas: cualquier sustancia utilizada en la fabricación o extracción del principio activo, pero de la cual no deriva directamente el principio activo. Ejemplo, medios de cultivo, suero fetal bovino, etc.

Número de pases: Número de veces que un cultivo ha sido dividido o sembrado desde su establecimiento a partir de un cultivo celular primario.

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

Período de Eficacia: Lapso autorizado por el Instituto en el respectivo registro sanitario, durante el cual un producto debe mantener su estabilidad, bajo las condiciones de envase y almacenamiento definidas en su estudio de estabilidad.

Plan de manejo de riesgos (NT 40) : Documento en el que el solicitante o titular de un Registro Sanitario especifica los riesgos relevantes del medicamento y establece un plan para la realización de las actividades de FV necesarias a fin de identificarlos, caracterizarlos, cuantificarlos y, en caso necesario, someterlos a un programa específico de prevención o minimización de dichos riesgos

Prevalencia. El número de personas que tiene una enfermedad a un tiempo específico.

Principio Activo de Vacuna: son las sustancias antigénicas (o sus compuestos), capaces de inducir en el hombre una respuesta inmunitaria activa y específica contra un agente infeccioso, sus antígenos o toxinas.

Producto a Granel: Producto farmacéutico que se encuentra en su forma farmacéutica definitiva.

Producto Semielaborado: Sustancia o mezcla de sustancias procesadas parcialmente, que antecede a su forma farmacéutica y que requiere más etapas de fabricación.

Producto Semiterminado: Producto farmacéutico que se encuentra en su forma farmacéutica y envase primario definitivos.

Producto Terminado: Producto que está en su envase definitivo rotulado y listo para su distribución a cualquier título.

Producción, Proceso de Producción, Fabricación, Manufactura o Faena: Conjunto de operaciones involucradas en la obtención de un producto farmacéutico, desde la adquisición y recepción de materiales, hasta la liberación, almacenamiento y sus correspondientes controles de calidad.

Proteína Transportadora (Carrier): es una proteína, usada principalmente en las vacunas conjugadas, a la cual se une el antígeno de polisacárido con el fin de mejorar la magnitud y modificar el tipo de la respuesta inmunitaria.

Potencia o Actividad intrínseca de la molécula: Actividad de un antígeno en una vacuna, la cual se puede medir mediante análisis *in vivo* o *in vitro*. Puede expresarse en UI, DICC₅₀ o ug/dosis de acuerdo a la naturaleza de la vacuna.

Punto crítico: Punto del proceso de producción en el que deben determinarse las variables especificadas, ya que el no cumplimiento de sus límites puede afectar en la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.

Reactogenicidad: Incidentes que se considera han ocurrido en relación directa con la vacunación; pueden ser locales o sistémicos.

Reproceso: Reelaboración de todo o parte de un lote de producto de calidad inaceptable en una etapa definida de la producción, de tal forma que su calidad se eleve hasta ser aceptable, por medio de una o más operaciones adicionales.

Seroconversion: Incremento predefinido en la concentración de anticuerpos considerado para correlacionar con la transición de seropositivo a seronegativo, brinda información de la inmunogenicidad de una vacuna. Si hay anticuerpos preexistentes la seroconversión es definida por una transición de una desprotección clínica a un estado de protección.

Título de protección: Título de anticuerpos que se supone corresponde a la protección clínica.

Tecnología ADN recombinante: procedimiento utilizado para unir (recombinar) segmentos de ADN del mismo o diferentes organismos.

Variable serológica subrogada: Concentración predefinida de anticuerpos correlacionada con la protección clínica.

Validación: Acción documentada, efectuada en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura y de laboratorio, que demuestra que los procedimientos, procesos, equipos, materiales, actividades o sistemas empleados en la producción y en el control de calidad, son conducentes a los resultados dispuestos, dentro de los límites establecidos.

Vacunas para uso humano: Preparaciones que contienen antígenos capaces de inducir una inmunidad específica y activa en el hombre frente a un agente infectante, o la toxina o el antígeno elaborados por él. Las respuestas inmunitarias incluyen la inducción de los mecanismos innatos y de adaptación (celulares, humorales) del sistema inmunitario.

Vacunas Combinadas: Vacunas que contienen, en un mismo producto, antígenos de diferentes patógenos o distintos serogrupos, serotipos o cepas del mismo agente infeccioso que son administrados simultáneamente.

Vacunas Conjugadas: Vacunas bacterianas inactivadas que contienen sólo una fracción del microorganismo, los polisacáridos, unidos a una proteína transportadora (*carrier*) que ayuda a mejorar e incrementar la respuesta inmunitaria, cambiando de una inmunidad timo-independiente (humoral) a timo-dependiente (celular, que conlleva memoria inmunológica). Debido a la introducción de este concepto a las vacunas *No Conjugadas*, se las denomina *Vacunas Planas*.

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

Vacuna de refuerzo: Vacuna administrada tras cierto intervalo de tiempo después de la vacunación primaria a fin de establecer una protección a más largo plazo.

Vacuna primaria: Primera vacunación o serie de vacunaciones destinadas a inducir una protección clínica.

Vacunas de subunidades: Vacunas que contienen determinados componentes sintetizados o purificados de microorganismos como: proteínas, péptidos, polisacáridos, toxinas, etc; y tienen la ventaja de producir protección antigénica con menor reactogenicidad.

B. ABREVIATURAS

ANR	: Autoridad Nacional de Regulación.
BPM / BPF	: Buenas Prácticas de Manufactura / Buenas Prácticas de Fabricación.
CPF o CPP	: Certificado de Producto Farmacéutico.
CLV	: Certificado de libre venta.
DCI	: Denominación Común Internacional.
GT Vacunas	: Grupo de Trabajo de Vacunas.
ICH	: Conferencia Internacional de Armonización.
OMS	: Organización Mundial de la Salud.
OPS	: Organización Panamericana de la Salud.
RPARF	: Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.
ISP	: Instituto de Salud Pública de Chile.
ANAMED	: Departamento Agencia Nacional de Medicamentos.
MINSAL	: Ministerio de Salud.

C. Requerimientos administrativos, legales y de calidad, seguridad y eficacia para el registro de Vacunas

1. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA - LEGAL y TÉCNICA

a) Requisitos Generales.

Corresponden a los señalados en el DS N°3/10, Artículos 29 y 30.

b) Declaración Jurada.

Declaración del solicitante a través de la cual debe señalar que toda la información entregada es pertinente y veraz.

c) Información Técnica (Anexo I).

Según lo señalado en Artículo 31° del DS N° 3/10, y Título III

Muestras del producto terminado. Se requerirá el envío de muestras para la correspondiente evaluación analítica.

Protocolo Resumido de Producción y Control de lote. Este protocolo debe seguir el formato recomendado por la OMS, en las recomendaciones o guías específicas para la producción y el control de la vacuna sometida a registro sanitario, que son publicadas en las Series de Informes Técnicos de la OMS. En el caso de vacunas innovadoras para las cuales aún no se cuente con recomendaciones específicas de la OMS, deberá remitirse el modelo de protocolo propuesto para su evaluación o aquel protocolo que haya sido aprobado por la Autoridad Reguladora del país de origen.

d) Situación a nivel mundial.

Corresponde al listado de los países en que al momento de realizar la solicitud de registro, la vacuna ya está registrada o en su defecto, los países en los que se está tramitando. En el caso de poseer registro sanitario en otros países, anexar el resumen de las características o condiciones con que le otorgó el registro sanitario dicha Autoridad Regulatoria. (Certificado de Producto Farmacéutico). Es importante adjuntar, en caso de que cuente con ella, la acreditación de la pre-calificación de la OMS.

e) Documentación Legal

Debe adjuntar el documento vigente y debidamente legalizado, (cuando corresponda) de:

- Convenio Fabricación con declaración de Formula y GMP (del o los participantes del proceso).
- Certificado de Producto Farmacéutico o CLV.
- Convenio de Procedencia.
- GMP de Almacenamiento o Distribución o Fabricante (Procedencia distinta al fabricante).
- Convenio de Importador.
- Convenio de Distribuidor.
- Convenio de Control de Calidad.
- Convenio de Acondicionamiento.
- Convenio de Envasado.
- Convenio de Reacondicionamiento Local.

2. RESUMEN DE CALIDAD SEGURIDAD Y EFICACIA:

El objetivo es resumir los datos de calidad (químicos, farmacéuticos y biológicos) y los datos no clínicos y clínicos presentados en los puntos 3, 4 y 5.

Los expertos que realicen estos resúmenes deberán abordar de forma objetiva los puntos decisivos de la calidad de la vacuna, los estudios no clínicos y clínicos realizados, notificar todos los datos pertinentes para la evaluación y hacer referencia a las tablas (Formato de resúmenes en Anexo II).

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

Corresponde a los principios básicos y requerimientos del o los principios activos y producto terminado. Incluye los datos químicos, farmacéuticos y biológicos del desarrollo, proceso de fabricación, certificados analíticos caracterización y propiedades, control de calidad, especificaciones y estabilidad de cada uno de los principios activos, excipientes y producto terminado, como se indica a continuación:

3.1. Principio(s) activo(s). La información solicitada en este punto, deberá ser suministrada de forma individual para cada antígeno que integre la vacuna.

a) Generalidades

- Nombre o denominación genérica del principio activo. Conforme a la monografía OMS y/o Farmacopea, según corresponda.
- Fórmula estructural, molecular y masa molecular relativa (según aplique).
- Descripción y caracterización del principio activo. Incluyendo propiedades fisicoquímicas y actividad biológica.
- Descripción general de las materias primas. Para cada material de partida de origen biológico, empleados en la obtención o extracción del principio activo, se deberá incluir un resumen sobre la seguridad viral del material:

- a) Cepa: Información sobre origen, número de pases, identificación, certificados analíticos, procesos de atenuación, obtención o construcción según el tipo de vacuna, estabilidad genética de la cepa.
- b) Sistemas de bancos semilla/maestro/trabajo: Origen, identificación, caracterización, método de elaboración, certificados analíticos, determinación de agentes extraños, estabilidad, controles y frecuencia de los ensayos, definición del número de pases.
- c) En el caso de bancos celulares, demostrar que las características de las células se mantienen inalteradas en los pases empleados en la producción y sucesivos.
- d) Huevos embrionados: Información sobre su origen, identificación, y certificados de calidad.
- e) En el caso de materias primas de origen animal, información sobre identificación de parte específica del animal usado, país de origen, criterios de selección, transporte y conservación y remitir certificado ausencia de riesgo de transmisión de agentes relacionados con Encefalopatía Espongiforme Animal.
- En el caso de materias primas empleadas en el proceso de elaboración, de las cuales no deriva directamente el principio activo, tales como medios de cultivo, suero fetal bovino, etc. Deberá remitirse información sobre fabricante(s), certificados de calidad, controles realizados.

b) Proceso de fabricación del principio activo.

- Fabricante(s). Indicar nombre, dirección, y responsabilidad(es) del (los) fabricante(s).
- Descripción del proceso de fabricación. Deberá remitirse una descripción del proceso de fabricación que incluya todas las etapas de fabricación. Un proceso típico de producción de una vacuna, se inicia a partir de un(os) vial(es) del banco semilla y/o celular respectivo, incluyendo cultivos celulares, cosecha(s), purificación, reacciones de modificación (cuando aplique), llenado, almacenamiento y condiciones de traslado. Para los procesos en los que aplique debe incluirse la definición de número de pases.
- Diagrama de flujo del proceso de fabricación. Debe ilustrar todos los pasos de fabricación, incluyendo los procesos intermedios.
- Descripción del sistema de identificación de lotes. Definición de lote en cada etapa del proceso e incluso cuando se realicen mezclas. Además remitir la información correspondiente a la escala de fabricación y tamaño de los lotes.
- Descripción del proceso de inactivación o detoxificación. Señalar los métodos y agentes utilizados, parámetros controlados y etapa de producción en que se realizan dichos procesos para las vacunas que apliquen.
- Descripción del proceso de purificación. Señalar el método utilizado, reactivos y materiales empleados, parámetros operacionales controlados y las especificaciones establecidas. Condiciones de uso y re-uso de membranas y columnas cromatográficas, así como, los estudios de validación respectivos.
- Descripción del proceso de conjugación. Señalar cuando aplique y/o cuando se haya realizado alguna modificación del principio activo. Considerar además, que deben incluirse la información concerniente al origen y control de calidad del material de partida empleado para la obtención de la sustancia empleada como proteína transportadora.
- Estabilización del principio activo. Descripción de los pasos realizados para lograr la estabilización del principio activo, como por ejemplo, añadido de estabilizantes u otros procedimientos, cuando aplique.

- Reproceso. Descripción de los procedimientos establecidos para el reprocesamiento del principio activo o cualquier producto intermedio, criterios y justificación empleados.
- Procedimiento de llenado del principio activo, controles del proceso. Descripción del procedimiento para el envasado del principio activo, controles realizados al proceso, criterios de aceptación, tipo de sistema envase cierre empleado para el almacenamiento del principio activo, condiciones de almacenamiento y traslado, cuando proceda.

c) Control de los materiales.

- Identificación de pasos críticos del proceso y controles realizados. Selección y justificación de las etapas críticas. Abarcando desde la inoculación original hasta la obtención del principio activo, definiendo los parámetros operacionales o aspectos a controlar durante las etapas críticas incluyendo las especificaciones de calidad.
- Validación del proceso de fabricación. Descripción de cambios. Información sobre los procedimientos de validación y/o evaluación de los procedimientos de manufactura, incluyendo el reprocesamiento, establecimiento de pasos críticos y criterios para establecer los límites de control de los pasos críticos.

d) Caracterización del principio activo. Presentar datos que permitan determinar la estructura y características físico-químicas, inmunológicas y biológicas del principio activo.

Control de calidad realizado al principio activo.

- Especificaciones/ certificado de análisis del principio activo.
- Procedimientos analíticos.
- Validación de procedimientos analíticos.
- Resultados de consistencia y análisis de lotes.
- Justificación de las especificaciones.

e) Estándares o materiales de referencia. Descripción detallada de los estándares o materiales de referencia empleados y sus certificados analíticos.

f) Sistema envase cierre. Descripción completa del envase y sistema de cierre del contenedor en el que será envasado el principio activo hasta su utilización en la elaboración del producto terminado.

Debe incluir la identificación de todos los materiales que constituyen el sistema envase-cierre, así como de sus especificaciones técnicas. Cuando proceda, incluir la discusión del tipo de materiales seleccionados con respecto a la protección del principio activo contra la humedad y la luz.

g) Estabilidad del principio activo

Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones. Debe incluir las condiciones del estudio, incluyendo todas las condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, luz), en que se evalúe la vacuna, metodología analítica, especificaciones, resumen de resultados y conclusiones.

Programa de estabilidad posterior a la aprobación. Se refiere a la continuación del estudio de estabilidad, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar.

Resultados de estudios de estabilidad. Debe incluir los resultados completos de cada lote evaluado durante los estudios de estabilidad.

h) Almacenamiento y condiciones de transporte del principio activo. Cuando aplique, describir el equipamiento utilizado, áreas y edificios (si corresponde) y las condiciones de envío y almacenamiento de principios activos.

i) Consistencia de producción del principio activo. Remitir protocolo resumido de producción y control de al menos 3 lotes consecutivos de principio activo, y certificados

analíticos (en el caso de que esta información no esté incluida en el protocolo resumido del producto final). Así mismo, incluir el análisis de los resultados de esos lotes en términos de consistencia de producción.

3.2.- Producto Terminado

a) Descripción y composición del producto terminado. Deberá incluirse la descripción del producto terminado, su composición detallando cada uno de los componentes, principio(s) activo(s) adyuvantes, conservadores, estabilizadores y excipientes, declarando la función de cada uno de ellos. En caso de productos liofilizados, deberá incluirse además la descripción del diluyente y del sistema envase cierre empleado para el diluyente.

b) Desarrollo farmacéutico.

Información sobre los estudios realizados para establecer la forma farmacéutica, formulación, proceso de fabricación y sistema envase cierre de la vacuna a comercializar. Los estudios descritos en este punto son distintos de las pruebas de control de calidad de rutina que se realizan según las especificaciones del producto. Deberá incluirse además los siguientes aspectos:

Principio activo. Compatibilidad con el resto de los componentes del producto terminado, entre ellos adyuvante, preservante, y/o estabilizadores, según corresponda.

- Producto terminado. Desarrollo de la formulación, considerando la ruta de administración propuesta. Propiedades físico-químicas y biológicas del producto, indicando los parámetros relevantes del desarrollo del producto terminado.
- Desarrollo del proceso de manufactura. Descripción de la selección y optimización del proceso de manufactura, particularmente de los aspectos críticos.
- Sistema envase cierre, compatibilidad. Información sobre la selección de los materiales, protección contra humedad y la luz, y compatibilidad de los materiales.
- Justificación fórmula cuali-cuantitativa final.

c) Manufactura del producto terminado.

- Fabricante. Nombre dirección y responsabilidades de cada fabricante involucrado incluyendo laboratorios contratados, tanto para el proceso de fabricación como de control.
- Fórmula del lote. Deberá suministrarse la fórmula del lote de producción incluyendo un listado de todos los componentes.
- Descripción del proceso de manufactura. Remitir un flujograma del proceso, que incluya todos los pasos del proceso e indique los puntos en los que ocurre el ingreso de material al proceso. Identificar los pasos críticos y los puntos de control del proceso, productos intermedios y producto final. Además deberá incluirse una descripción completa del proceso de manufactura, los procesos de control y puntos críticos identificados.
- Control de pasos críticos e intermedios. Pruebas y criterios de aceptación desarrollados para establecer la identificación de los pasos críticos del proceso de manufactura y como fueron controlados.
- Validación y/o evaluación de procesos. Remitir documentación y resultados de los estudios de validación y/o evaluación del proceso de manufactura incluyendo los pasos críticos o ensayos críticos empleados en el proceso de manufactura. Es necesario además proveer información concerniente a la seguridad viral del producto, cuando proceda.
- Descripción del sistema de identificación de lotes. Definición de lote en las etapas de llenado, liofilización (si aplica) y empaque.

d) Control de adyuvante, preservante, estabilizantes y excipientes.

- Especificaciones. Deberá suministrarse información de las especificaciones de todas las sustancias empleadas en la formulación del producto terminado diferentes al principio activo.
- Procedimientos analíticos. Descripción o referencia bibliográfica de los métodos empleados para el control de estas sustancias.
- Validación de los procedimientos analíticos. Incluir la información relacionada con los procedimientos analíticos empleados para el control de las sustancias empleadas en la formulación del producto final.
- Justificación de especificaciones. Incluir la información de las sustancias empleadas en la formulación del producto final.
- Sustancias de origen humano o animal. Deberá suministrarse información sobre la fuente, origen, descripción de las pruebas de calidad realizadas, especificaciones determinación de agentes adventicios y seguridad viral.
- Empleo de nuevos adyuvantes, preservantes, estabilizantes y/o excipientes. Cuando se emplee por primera vez en una vacuna de uso humano o para una nueva vía de administración, deberá suministrarse toda la información fabricación, caracterización y control y los datos que soporten la seguridad establecidos en estudios no clínicos y clínicos en relación al principio activo empleado.

e) Control del producto terminado.

- Especificaciones. Deberá declararse las especificaciones del producto terminado.
- Procedimientos analíticos. Información sobre los procedimientos analíticos empleados para el control de calidad del producto terminado. Para métodos no Farmacopeicos, un resumen o referencias no son aceptados. Información adicional puede ser requerida.
- Validación de procedimientos analíticos. Información sobre la validación de los procedimientos analíticos del producto terminado, incluyendo datos experimentales.
- Resultados de consistencia y análisis de lotes. Deberá remitirse los Protocolos de Producción y Control de al menos 3 lotes de producto terminado y un análisis de los resultados en términos de consistencia de producción.
- Determinación y caracterización de impurezas. Según proceda de acuerdo al método de fabricación de la vacuna sometida a registro sanitario.
- Justificación de especificaciones. Deberá suministrarse la justificación de las especificaciones propuestas para el producto terminado.
- Certificados analíticos avalados por el fabricante y el solicitante del registro.

f) Estándares y materiales de referencia. Suministrar la información concerniente a los estándares y/o materiales de referencia empleados en las pruebas de control del producto terminado.

g) Sistema envase cierre. Describir de forma detallada el tipo y forma del envase y sistema de cierre en el cual se encuentra contenido el producto terminado, incluyendo los materiales, especificaciones, pruebas de evaluación del envase primario y secundario.

h) Estabilidad.

- Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones. Remitir estudio de estabilidad que cumpla con la legislación vigente en cada país, incluyendo protocolo del estudio, especificaciones, métodos analíticos, descripción detallada del envase y sistema de cierre del producto evaluado, condiciones de almacenamiento (temperatura y humedad relativa ambiente), resumen de resultados de al menos tres lotes del producto terminado elaborados a partir de lotes diferentes de principio activo, conclusiones y período de validez propuesto.

Los Estudios de Estabilidad deben estar firmados por el profesional responsable del estudio.

- Es importante contar con estudios adicionales que permitan conocer la estabilidad de la vacuna en etapas intermedias del método de manufactura que requieran temperaturas distintas a la temperatura de conservación, estudios a temperaturas de reto, fotosensibilidad u otras específicas, según el tipo de vacuna, en al menos tres lotes. Para vacunas liofilizadas demostrar la compatibilidad entre el liofilizado y el diluyente, y deben ser remitidos los resultados de estabilidad del liofilizado y del diluyente por separado.
- Programa de estabilidad posterior a la aprobación. Incluir el programa correspondiente o compromiso de estudios de estabilidad a realizar en la etapa de comercialización del producto terminado, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar. Estos resultados serán enviados periódicamente para la actualización de la información de estabilidad de la vacuna evaluada.
- Resultados de estudios de estabilidad. Debe incluir los resultados completos de cada lote evaluado durante los estudios de estabilidad.
- Descripción de los procedimientos para garantizar la cadena de frío. Describir detalladamente las medidas tomadas para garantizar las condiciones adecuadas de temperatura y humedad para el traslado del producto terminado de su lugar de producción al lugar de venta final, incluyendo todas las etapas de almacenamiento y distribución e indicando los controles efectuados en cada una de las etapas, esta descripción debe estar firmada por el profesional responsable de la misma.

3.3. Otros.

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

4. INFORMES NO CLÍNICOS.

Estudios:

4.1. Farmacología.

- Estudios farmacodinámicos (inmunogenicidad de la vacuna).
- Estudios farmacodinámicos de adyuvantes (si aplica).

4.2. Farmacocinética.

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

4.3. Toxicología

a) Toxicología general. Se requiere presentar información sobre:

- Diseño del estudio y justificación del modelo animal.
- Especies animales utilizadas, peso y tamaño de los grupos.
- Dosis, ruta de administración y grupos de control.
- Parámetros monitoreados.
- Tolerancia local.

b) Toxicología especial (para las vacunas que procedan). Se requiere presentar información sobre:

- Investigaciones inmunológicas especiales.
- Estudios de toxicidad en poblaciones especiales.
- Estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad: cuando aplique.

- Estudios de toxicidad reproductiva.
- Toxicidad de nuevas sustancias incorporadas a la formulación (nuevos adyuvantes, estabilizadores, aditivos).

5. ESTUDIOS CLÍNICOS (Anexo III)

5.1. Generalidades

Antes de iniciar los estudios clínicos es preciso tener un conocimiento profundo de la epidemiología de los patógenos o enfermedad de interés en la población de estudio. Este conocimiento permite definir estadísticamente la magnitud de la muestra requerida para realizar los estudios y ponderar la magnitud de los resultados de eficacia y seguridad.

Todos los estudios clínicos deben cumplir con los estándares internacionales de Buenas Prácticas Clínicas. Los estudios clínicos necesarios para evaluar la eficacia clínica de una vacuna que contiene uno o más antígenos nuevos puede implicar exigencias sustanciales en cuanto al tamaño de la población requerida respecto de antígenos ya conocidos y previamente evaluados. Es razonable requerir solo estudios de inmunogenicidad y seguridad para aquellas vacunas que contienen antígenos ya conocidos y usados extensamente y por los cuales las correlaciones con protección han sido bien establecidas.

5.2. Estudios Fase I. Están orientados a definir la seguridad y reactogenicidad de la vacuna, así como también a buscar información preliminar de inmunogenicidad. Dosis y vía de administración deben ser evaluadas con respecto a estos parámetros. Generalmente estos estudios son conducidos en pequeños grupos de adultos sanos (50- 200), inmunocompetentes que presentan bajo riesgo de ser infectados por la vacuna o complicaciones relacionadas.

5.3. Estudios Fase II. Una vez que los estudios Fase I han sido completados o se tiene suficiente información que demuestre resultados satisfactorios se pueden iniciar los estudios Fase II. La principal distinción entre la fase I y II es que los estudios Fase II involucran a un número importante (200-600), de sujetos y usualmente son controlados y aleatorizados. Los objetivos principales de estos estudios son demostrar inmunogenicidad del componente (s) activo y seguridad en la población blanco (principalmente niños sanos). Los estudios Fase II deberían definir la dosis óptima, esquema de vacunación y de manera muy importante la seguridad antes de iniciar la Fase III.

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

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

Los estudios clínicos fase III, deberán ser realizados empleando al menos tres (3) lotes a escala industrial o escala de producción que se usará rutinariamente en la mayoría de los países.

5.5. Consideraciones especiales. Dependiendo del tipo de vacuna, podrán requerirse además de los estudios clínicos de inmunogenicidad, eficacia y reactogenicidad, la evaluación de la eliminación del microorganismo (shedding) en el caso de vacunas vivas, la interacción con otras vacunas y la interferencia con anticuerpos maternos.

5.6. Adyuvantes. Evidencia y soporte científico que justifique el uso del adyuvante, cuando aplique. Datos que respalden su inocuidad.

5.7. Interferencias con otras vacunas.

5.8. Plan de manejo de riesgos. Por su condición de productos biológicos, debe presentarse para todas las vacunas. En caso que, por conocida, la vacuna no requiera un plan especial, el documento debe señalarlo explícitamente.

D. MODIFICACIONES DE REGISTRO.

Requerimientos de demostración de que no se altera la calidad, seguridad y eficacia de la vacuna.

Existen sin embargo, otras situaciones donde se necesita la realización de ensayos clínicos. Pueden ser estudios parciales o repetición de pequeños ensayos para establecer la equivalencia de productos modificados o una fase específica de un ensayo para demostrar inmunogenicidad en una vía diferente de administración.

En el caso de una vacuna registrada la necesidad de nuevos ensayos clínicos dependerá de si los cambios en el proceso productivo son significativos

Situaciones que implican presentación de Estudios Clínicos:

- Una nueva combinación de vacunas.
- Cambios en el origen o composición del antígeno en una vacuna autorizada.
- Cambios en los excipientes, materiales de partida o intermedios.
- Nuevas formulaciones, dosis, vías de administración, indicación o población blanco.
- Nuevo adyuvante (la vacuna es la combinación vacuna/adyuvante).
- Cuando se trata de nuevas formulaciones de una vacuna, por ejemplo un nuevo excipiente o estabilizador con un perfil de seguridad conocido, la vacuna aunque sea contra la misma enfermedad, requeriría ensayos limitados para demostrar su seguridad, inmunogenicidad y eficacia y posiblemente para comparar la nueva formulación contra una original y demostrar que esta es al menos tan segura y efectiva.
- Para el caso de nuevas indicaciones, si las dosis son similares, y los estudios, de fase I tienen bien probada la seguridad, entonces los estudios pudieran iniciarse a partir de la fase II, para determinar seguridad y eficacia en la población diana.
- Cuando aparece una nueva ruta de administración, se necesita al menos un ensayo comparativo para demostrar que la seguridad e inmunogenicidad de la nueva ruta es equivalente o mayor que la original.
- Si el cambio es en la dosis o esquema de dosis, la necesidad de realizar ensayos clínicos dependerá del cambio de dosis y de si el nuevo esquema fue estudiado en fase II o ambos. Si la dosis se reduce, se necesita al menos un estudio para evaluar seguridad e inmunogenicidad y posiblemente también se necesite un refuerzo. Si la dosis se incrementa, la necesidad de un ensayo fase I o II dependerá del conocimiento que se tenga de la seguridad de las altas dosis
- Si la vacuna es propuesta para una población diana diferente (originalmente
- adultos y ahora en niños), entonces generalmente se requiere realizar todas las fases de los ensayos clínicos para mostrar el perfil de seguridad, los niveles de dosis, la inmunogenicidad y la eficacia.

DOS. APRUEBASE los siguientes Anexos de la
**GUÍA DE REQUISITOS PARA SOLICITAR EL REGISTRO SANITARIO DE VACUNAS ANTE EL
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE:**

ANEXO I (Información Técnica).
Rótulo de Envase Primario

- Nombre comercial
- Nombre genérico
- Forma Farmacéutica
- Concentración, potencia o título viral.
- Contenido/volumen
- Volumen/dosis
- Número de dosis por vial (para presentación multidosis). Señalar "Envase Multidosis" (para presentación multidosis), según lo estipulado en la Resolución N°1320/2013.
- Vía de administración
- Condiciones de almacenamiento (si el tamaño del envase lo permite)
- Advertencias
- Número de Lote
- Fecha de vencimiento
- Fabricante
- Número de registro

Rótulo Envase Secundario

- Nombre comercial
- Nombre genérico
- Forma farmacéutica
- Concentración, potencia o título viral
- Contenido/ volumen
- Volumen/dosis
- Número de dosis por vial (para presentación multidosis). Señalar "Envase Multidosis" (para presentación multidosis), según lo estipulado en la Resolución N°1320/2013.
- Composición
- Declaración de excipientes
- Conservación del producto/ Condición de almacenamiento
- Vía de administración
- Instrucciones de preparación (opcional)
- Modo de empleo (opcional)
- Advertencias (Si corresponde)
- Número de lote
- Fecha de vencimiento
- Nombre del Fabricante de producto terminado y dirección
- Nombre del Acondicionador y dirección (cuando corresponda)
- Nombre del Titular, Representante o Distribuidor y dirección.
- Número de registro

Folleto de Información al paciente

- Nombre comercial
- Nombre genérico
- Forma farmacéutica
- Concentración, potencia o título viral
- Contenido/ volumen

- Volumen/dosis
- Número de dosis por vial (para presentación multidosis)
- Composición
- Declaración de excipientes
- Sustrato celular
- Vía de administración
- Indicaciones
- Esquema de inmunización
- Modo de empleo
- Precauciones
- Advertencias
- Eventos supuestamente asociados a vacunación e inmunización (ESAVI).
- Contraindicaciones
- Uso durante el embarazo y lactancia
- Conservación del producto / condiciones de almacenamiento
- Nombre del Fabricante de producto terminado y dirección
- Nombre del Acondicionador y dirección(cuando corresponda)

ANEXO II

Formato de Resúmenes sobre información de Calidad, Seguridad y Eficacia

Formato sugerido:

Resumen

1. Generalidades

Índice general.

Deberá incluirse un índice general de la información científica.

Introducción.

Corresponde al resumen del tipo de vacuna, composición, mecanismo de acción inmunológica e indicación propuesta para la vacuna.

2. Visión global de la calidad.

Deberá presentarse un resumen global de la calidad de la vacuna, relacionada con los aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos. Este resumen deberá referirse exclusivamente a la información, datos y justificaciones incluidas en el punto tres de esta guía.

- Introducción
- Resumen del principio activo
- Resumen del producto terminado

3. Visión general de la parte no clínica

Deberá presentarse una valoración integral y crítica de los resultados de la evaluación realizada de la vacuna, en estudios en animales e "*in Vitro*" y definir las características de seguridad de la vacuna para su utilización en humanos. Los datos deberán presentarse como resumen escrito y tabulado, según el siguiente orden:

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

- Resumen tabulado de toxicología

Tabla Resumen Estudios Preclínicos

Nombre estudio	Especies y número	Tipo estudio	Resultados

4. Visión general de la parte clínica.

Deberá presentarse un análisis crítico de los resultados clínicos. Debe incluir el resumen del desarrollo clínico de la vacuna, el diseño del estudio crítico y las decisiones relacionadas con los estudios clínicos y realización de los mismos. Deberá incluir una visión general de las conclusiones clínicas y evaluación de los riesgos/beneficios en relación con los resultados de los estudios clínicos y justificación de las dosis propuestas. Se expondrán todos los datos relativos a eficacia y seguridad, planteados en el desarrollo de la vacuna, así como los problemas pendientes de resolver. Los datos deberán presentarse como resumen escrito y tabulado, de acuerdo al siguiente orden:

- Introducción
- Discusión detallada del desarrollo del producto
- Visión general de Inmunogenicidad
- Visión general de Eficacia
- Visión general de Seguridad
- Conclusiones y balance riesgo beneficio

Tabla resumen estudios clínicos

Estudio Código	Nombre Estudio	Diseño	Esquemas de dosificación	Número sujetos	Comparador (si corresponde)	Resultados

ANEXO III (Estudios de seguridad y eficacia)

ESTUDIOS CLÍNICOS RECOMENDADOS PARA DEMOSTRAR SEGURIDAD Y EFICACIA EN VACUNAS

Clasificación de los estudios clínicos según fase, objetivos y población

Hay muchos tipos de ensayos que pueden ser utilizados para estudiar las vacunas en sus diferentes estadios de desarrollo. Se resume a continuación en la tabla 1, una relación de situaciones a evaluar en correspondencia con los tipos de estudios a realizar en las cuatro fases de los ensayos clínicos

Tabla 1

Fase	Objetivos del Estudio	Población diana
I	Seguridad, inmunogenicidad preliminar	Adultos, adolescentes, niños saludables.
II	Seguridad, inmunogenicidad, dosis respuesta, esquema dosis	Población, número pequeño (cientos)

III	Eficacia seguridad	Número grande
IV	Estudios de seguridad en gran escala en postcomercialización	Población general

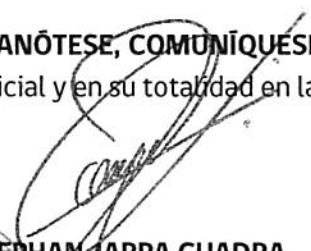
Estudios a realizar en el desarrollo de vacunas

Se resume a continuación en la tabla 2, una relación de situaciones a evaluar en correspondencia con los tipos de estudios a realizar en las cuatro fases de los ensayos clínicos.

Tabla 2

Tipo de Estudio	Situaciones
Farmacocinéticos	No se requieren normalmente, a excepción de vacunas orales o nuevos excipientes y adyuvantes
Farmacodinámicos	Característica de la respuesta inmune. Interferencia inmunológica en vacunas combinadas y entre vacunas nuevas y otras vacunas. Dosis respuesta.
Estudios de Inmunogenicidad (I, II y III)	Naturaleza de la respuesta inmune y correlación con la eficacia.
Fases II y III Eficacia	Ensayos aleatorizados y controlados. Estudios prospectivos de la comunidad base Estudios de pre-exposición
Estudios experimentales	Uso de controles apropiados, placebo o comparadores activos. Selección de end point, incidencia de la enfermedad o valor del marcador inmunológico subrogado
Estudios de tasa de ataque secundario	Infección con elevada tasa de ataque secundario o brote No entrega información concluyente de eficacia.
Estudios caso-control	Solo cuando los ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados, controlados no son factibles de efectuar. Solo datos de apoyo.
Estudios de cohorte observacionales	Solo cuando ensayos clínicos prospectivos no se pueden efectuar.
Estudios puente	Se usan para apoyar un esquema de inmunización diferente, diferencias étnicas en la población diana, seguridad relacionada con nueva población blanco.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE y PUBLÍQUESE la presente resolución en extracto en el Diario Oficial y en su totalidad en la página web institucional.



Q.F. STEPHAN JARPA CUADRA
DIRECTOR SUPLENTE
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Resol A1/Nº762
3/12/2013
DISTRIBUCION:

- Dirección.
- Dpto. Agencia Nacional de Medicamentos.
- Asesoría Jurídica.
- Auditoría Interna.
- Comunicaciones e Imagen Institucional. ✓
- Oficina de Partes.




Transferido fielmente
Ministro de F.



