

Instituto Nacional
de Salud Pública



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

ESCUELA DE SALUD PÚBLICA

Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V.

Maestría en Ciencias de la Salud con Área de Concentración en Vacunología

Estudio comparativo de la normatividad aplicada a la liberación de vacunas para su uso comercial (registro) y aplicación (Liberación de lotes) en la FDA (USA), EMEA (Unión Europea) y COFEPRIS (México)

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD CON ÁREA DE CONCENTRACIÓN EN
VACUNOLOGÍA**

P R E S E N T A:

QBP. Fabiola Elvira Ramírez Negrete.

Director de Tesis:

Dra. María Eugenia Jiménez Corona.

Asesor:

M. en C. Angélica López Sotelo.

Cuernavaca, Morelos

Abril-2013

INDICE	PAGINA
Índice de Abreviaturas	5
Índice de Figuras	6
Índice de Tablas	7
Resumen	8
Abstract	9
1. Introducción general	11
1.1. Marco teórico	19
1.1.1 Fundación de la autoridad regulatoria en Estados Unidos: Food and Drug Administration (FDA)	19
1.1.2. Fundación de la autoridad regulatoria Europea. European Medicines Agency (EMA)	22
1.1.3. Fundación de la autoridad regulatoria mexicana (COFEPRIS).	24
2. Planteamiento del problema	28
3. Justificación	30
4. Objetivos	33
5. Materiales y Métodos	34
6. Resultados	36
6.1. Funciones críticas que debe realizar una autoridad Regulatoria Según la OMS	36
6.2. Estructura Organizacional y atribuciones de la Autoridad Regulatoria De Estados Unidos (FDA)	38
6.3. Estructura Organizacional y atribuciones de la Autoridad Regulatoria de la Unión Europea (EMA)	45
6.4. Estructura Organizacional y atribuciones de la COFEPRIS	50
6.5. Normatividad aplicada para Registro o Licencia de vacunas	
6.5.1. Normatividad aplicada por la FDA para el registro de vacunas	60
6.5.2. Normatividad aplicada por la EMA para el Registro de vacunas	70

INDICE	PAGINA
6.5.3. Normatividad aplicada por la COFEPRIS para el Registro de Vacunas	77
6.5.4. Comparación de los Requisitos que exigen las 3 autoridades para Registro de vacunas	86
6.5.5. Comparación de las actividades que debe realizar una Autoridad regulatoria según la OMS	90
6.6. Normatividad aplicada para la liberación de vacunas para su aplicación (Liberación de Lotes)	92
6.6.1. Liberación de vacunas para su aplicación (Liberación de Lotes) por FDA	93
6.6.2. Liberación de vacunas para su aplicación (Liberación de Lotes) por EMEA	95
6.6.3. Liberación de vacunas para su aplicación (Liberación de Lotes) por COFEPRIS	96
6.6.4. Comparación de los requisitos que exigen las 3 agencias para la Liberación de lotes	104
6.7. Vigilancia Post Comercialización y Farmacovigilancia.	
6.7.1. Normatividad aplicada por la FDA para vigilancia post comercialización y Farmacovigilancia.	107
6.7.2. Normatividad aplicada por la EMEA para vigilancia post comercialización y Farmacovigilancia	108
6.7.3. Normatividad aplicada por COFEPRIS para vigilancia post comercialización y farmacovigilancia	109

ÍNDICE	PÁGINA
6.8. Autorización de Ensayos Clínicos.	111
6.8.1. Normatividad aplicada por la FDA para autorización De ensayos Clínicos	111
6.8.2. Normatividad aplicada por la EMEA para autorización De ensayos Clínicos	113
6.8.3. Normatividad aplicada por la COFEPRIS para autorización De Ensayos Clínicos	116
6.8.4. Comparación de las 3 agencias para las funciones que debe realizar una Agencia Regulatoria según la OMS	117
6.9. Liberación de vacunas en contingencias Sanitarias. La vacuna de Influenza AH1N1	119
6.9.1. Liberación de vacuna de influenza pandémica AH1N1 por FDA	122
6.9.2. Liberación de vacuna de Influenza pandémica AH1N1 por EMEA	126
6.9.3. Liberación de vacuna de Influenza pandémica AH1N1 por COFEPRIS	131
6.9.4. Comparación de los requisitos que exigen las 3 autoridades regulatorias para la liberación de vacunas en contingencias sanitarias	134
6.10. Impacto de la Regulación en la Disponibilidad de Vacunas	136
7. Discusión.	140
8. Conclusiones.	149
9. Referencias Bibliográficas	150
10. Anexo 1. Vacunas autorizadas en México	151

Índice de abreviaturas y siglas

ARN: Autoridad Regulatoria Nacional.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

CTD: Documento Técnico Común.

PARA LA FDA.

FDA. - Food and Drug Administration.

NIH: Instituto Nacional de Salud.

DBS: División de Estándares Biológicos.

CBER: Centro para la Evaluación e Investigación de Biológicos

IND: Medicamento Nuevo Investigacional.

CDC: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades.

PARA LA EMEA.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos.

COMP: Comité de Medicamentos Huérfanos.

HMPC: Comité de Medicamentos a Base de plantas.

PDCB: Comité par Medicamentos Pediátricos.

BWP: Grupo de Trabajo para Biológicos.

VWP: Grupo de Trabajo para Vacunas.

CVMP: Comité para Medicamentos de Uso Veterinario.

CAT: Comité para Terapias Avanzadas.

EDQM: Laboratorios de Control Oficiales.

PARA LA COFEPRIS

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

CCAYAC: Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura.

FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

RIS: Reglamento de Insumos para la Salud.

LGS: Ley General de Salud.

CIS: Centro Integral de Servicios.

CAS: Comisión de Autorización Sanitaria.

COS: Comisión de Operación Sanitaria.

CMN: Comité de Moléculas Nuevas.

Índice de Figuras.

Figura No. 1. Línea del Tiempo. Historia del desarrollo de las Vacunas.

Figura No. 2. Eventos relacionados con la regulación de Vacunas.

Figura No. 3. Organigrama de la FDA.

Figura No. 4. Organigrama del CBER

Figura No. 5. Organigrama de la EMEA

Figura No. 6. Organigrama de la COFEPRIS.

Figura No. 7. Proceso de Revisión-Aprobación del FDA-CBER para un BLA.

Figura No. 8. Proceso de Autorización de medicamentos en la Unión Europea

Figura No. 9. Información que contiene el CTD.

Figura No. 10. Proceso de Atención General para evaluación por el Comité de Moléculas Nuevas sobre el otorgamiento de Registro de medicamentos de COFEPRIS.

Figura No. 11 Macro proceso general para la liberación de un lote de producto Biológico.

Figura No. 12. Procedimiento Ordinario de Liberación de Vacunas por COFEPRIS.

Figura No. 13. Procedimiento Simplificado de Liberación de Vacunas por COFEPRIS.

Figura No. 14 Autorización de vacunas de Influenza Pandémica por EMEA utilizando el Procedimiento de Expediente Simulado.

Figura No. 15 Autorización de vacuna pandémica por EMEA utilizando el procedimiento de emergencia.

Figura No. 16. Procedimiento de Liberación de vacuna Pandémica de COFEPRIS.

Índice de Tablas.

Tabla No. 1. Cronología de la Fundación de la Autoridad Regulatoria en los EUA.

Tabla No. 2. Cronología de la creación de la EMEA.

Tabla No. 3. Cronología de la Fundación de la COFEPRIS.

Tabla No. 4. Cumplimiento de Atribuciones, Facultades y Características del Personal de las 3 Autoridades Regulatorias según lo sugerido por la OMS.

Tabla No. 5. Comparación de Requisitos para obtención de Licencia o Registro Sanitario (Requisitos Administrativos).

Tabla No. 5.1. Comparación de Requisitos para la Obtención de Licencia ó Registro Sanitario. (Pre sometimiento)

Tabla No. 5.2. Comparación de Requisitos para la Obtención de Licencia ó Registro Sanitario (Información del Fármaco)

Tabla No. 5.3. Comparación de Requisitos para la Obtención de Licencia ó Registro Sanitario (Información del Medicamento).

Tabla No.6. Comparación de las actividades que debe realizar una Autoridad Regulatoria según la OMS.

Tabla No. 7. Comparación de requisitos para la Liberación de Lotes.

Tabla No. 8. Comparación funciones que debe realizar una autoridad regulatoria según la OMS

Tabla No. 9. Normatividad aplicada por la FDA para la liberación de vacunas en contingencias. El caso de la vacuna de Influenza Pandémica AH1N1.

Tabla No. 10. Comparación de Requisitos de Liberación en contingencias sanitarias. Vacuna de Influenza Pandémica.

RESUMEN:

Para llevar a cabo el control global de las enfermedades infecciosas, ha sido necesario una colaboración continua, coordinación de agencias regulatorias y el desarrollo de nuevas vacunas para prevenir estas enfermedades, es reconocida a nivel mundial la necesidad de contar con una autoridad regulatoria nacional, principalmente para la regulación de vacunas, la mayoría de los países desarrollados tienen establecidas agencias regulatorias para revisar y determinar la seguridad y eficacia de las vacunas. En los Estados Unidos la autoridad responsable de la regulación de vacunas y otros productos biológicos es la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) a través del Centro para evaluación e Investigación de Biológicos (CBER), donde la regulación de las vacunas se ha desarrollado a lo concerniente a la seguridad. En la Unión Europea existe la Agencia Europea de Medicinas (EMA) la cual es responsable de la evaluación de medicamentos para uso veterinario y humano a través de la Unión Europea, la evaluación de los medicamentos se realiza por el Comité de Productos Médicos para uso Humano (CHMP) y el grupo de trabajo para vacunas (VWP). En México la Autoridad Regulatoria Nacional es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), que es un órgano desconcentrado con autonomía administrativa, técnica y operativa. El objetivo de este trabajo es conocer los requerimientos que exigen las autoridades regulatorias FDA, EMA y COFEPRIS y comparar la normatividad aplicada en el registro, liberación, autorización de ensayos clínicos, Inspección de Buenas Prácticas de Fabricación, Vigilancia post comercialización y el manejo de vacunas en contingencias tomando como referencias las recomendaciones que marca la Organización Mundial de la Salud, mediante la revisión sistemática de los requisitos publicados por estas agencias. Este trabajo presenta mediante esquemas y tablas los diferentes procesos que aplica cada agencia, resaltando las diferencias y similitudes entre estas en los temas de autorización para comercialización y liberación de lotes de vacunas y tomando en cuenta las recomendaciones de la OMS sobre las atribuciones, facultades y funciones que deben desempeñar las agencias Regulatorias para ser funcionales, teniendo como resultado que la estructura organizacional de las tres agencias es semejante aunque la FDA y COFEPRIS son agencias Nacionales y la EMA es una agencia que regula varios países sin dejar a un lado la autoridad de las agencias nacionales europeas, sin embargo juega un papel muy importante en la armonización y el reconocimiento mutuo entre agencias regulatorias de la Unión Europea, también se revisó el impacto la regulación en la disponibilidad de vacunas encontrando que los tiempos de aprobación de vacunas para comercialización son semejantes entre las tres agencias, de 23 a 40 meses siendo la FDA la que consume menos tiempo, observando que algunas veces el impacto de la regulación es negativo cuando no se cuenta con las vacunas para controlar enfermedades y para dar continuidad a los programas de vacunación, ya que a medida que la regulación se ha vuelto más estricta, muchas compañías han evaluado seguir produciendo vacunas y algunas han cesado la producción, debido a los requisitos cada vez más estrictos que no pueden alcanzar a cumplir, lo que da lugar, algunas ocasiones, a desabasto de vacunas, como conclusión principal, debido a la importancia de la vacunación, es necesario que las compañías farmacéuticas productoras de vacunas trabajen de una manera muy cercana con las Autoridades Regulatorias para tratar de disminuir el tiempo de disponibilidad de vacunas sin poner en duda su calidad, seguridad y eficacia.

ABSTRACT

To carry out the global control of infectious diseases has required an ongoing collaboration, coordination of regulatory agencies and the development of new vaccines to prevent these diseases is globally recognized the need for a national regulatory authority, mainly for the regulation of vaccines, most developed countries have established regulatory agencies to review and determine the safety and efficacy of vaccines. In the United States the authority responsible for the regulation of vaccines and other biological products is the Food and Drug Administration (FDA) through the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), where regulation of vaccines has been developed regarding safety. In the European Union there is the European Medicines Agency (EMA), which is responsible for the evaluation of medicines for human and veterinary use across the European Union, the evaluation of drugs is carried out by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and the working group for vaccines (VWP). In Mexico, the National Regulatory Authority is the Federal Commission for Protection against Health Risks (COFEPRIS), which is an autonomous body with administrative, technical and operational. The aim of this study was to determine the requirements that regulators require FDA, EMA and COFEPRIS and compare the regulations applied in the register, release, authorization of clinical trials, Inspection of Good Manufacturing Practice, Post-marketing surveillance and vaccine management Contingency taking as references the recommendations that marks the World Health Organization, by systematic review of the criteria published by these agencies. This paper presents schemes and tables by different processes each agency applying, highlighting the differences and similarities between these topics in marketing authorization and batch release of vaccines and taking into account the WHO recommendations on the powers, authorities and functions to be performed Regulatory agencies to be functional, with the result that the organizational structure of the three agencies is similar although the FDA and COFEPRIS are national and EMA agency is an agency that regulates several countries without leaving aside the authority of European national agencies, however plays an important role in the harmonization and mutual recognition between regulatory agencies of the European Union also revised the regulation impact on vaccine availability times finding vaccines for marketing approval are similar among the three agencies, 23 to 40 months the FDA being less time consuming, noting that sometimes the impact of regulation is negative when there is no vaccine to control the disease and to continue vaccination programs because as the regulation has become more stringent, many companies continue to produce vaccines have been evaluated and some have ceased production due to increasingly stringent requirements that cannot reach to comply, resulting in some occasions , a shortage of vaccines, as main conclusion, because of the importance of vaccination, it is necessary for pharmaceutical companies producing vaccines work in a very closely with regulatory authorities to try to reduce the time of availability of vaccines without compromising their quality, safety and efficacy.

1. INTRODUCCION GENERAL

1. ANTECEDENTES

Las enfermedades infecciosas son responsables de un tercio de las muertes en todo el mundo, mueren por estas causas al menos 15 millones de personas al año, entre las cuales más de 5 millones son niños menores de 5 años, la disparidad de salud entre países pobres y ricos resulta en un promedio de vida que va de 55 a 72 años respectivamente, la mayoría de las muertes son atribuidas a enfermedades infecciosas. (1)

Por otra parte, las vacunas han sido diseñadas para proteger a los seres humanos ó animales contra diversas enfermedades, desde su aparición, las vacunas han constituido el primer recurso en la prevención, lo que ha permitido lograr incluso la erradicación y control de ciertas enfermedades como la viruela, poliomielitis, difteria, tétanos, fiebre amarilla, tos ferina, sarampión, parotiditis, rubéola y rabia. El desarrollo tecnológico actual ha permitido obtener herramientas para detectar, controlar y prevenir infecciones emergentes. Sin embargo, todavía por lo menos 2 millones de niños mueren cada año debido a diversas enfermedades que pueden ser prevenidas mediante vacunas efectivas y de bajo costo, además de que millones de niños sufren discapacidad por no haber sido propiamente inmunizados.(1)

Por lo que es necesario un control global de las enfermedades infecciosas, una colaboración continua entre los diversos involucrados, la coordinación de las agencias regulatorias y el desarrollo de nuevas vacunas para prevenir aquellas enfermedades que constituyen una carga para los países, así como un sistema económico sostenible para soportar estas iniciativas. (1)

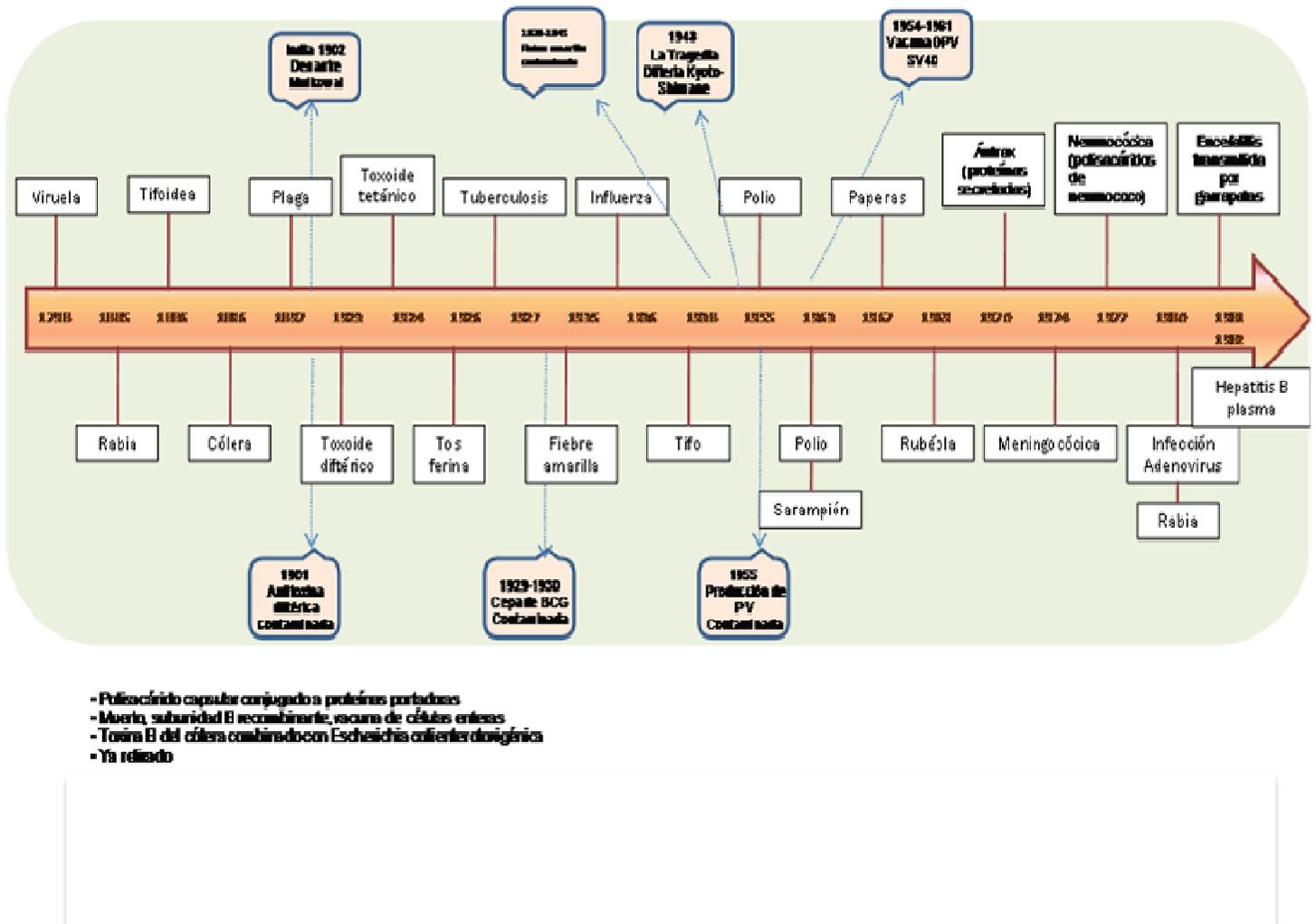
Las vacunas son preparaciones biológicas creadas para conferir inmunidad, son obtenidas a partir de agentes infecciosos o de sus toxinas, o de otros componentes y administradas a individuos sanos para que induzcan protección contra el agente del que provienen. (2)

Las vacunas, aunque son medicamentos, difieren de los productos farmacéuticos debido a su naturaleza biológica. Son probadas con métodos biológicos y son altamente complejas, por lo que para su fabricación, regulación y control son necesarios conocimientos y procedimientos altamente especializados y muchas veces difíciles de estandarizar. Por otro lado son productos recomendados y utilizados en programas de salud pública, esto quiere decir que se administran a un gran número de personas sanas, en la mayoría niños para conferir inmunidad, por lo que su seguridad y calidad son indispensables. (2)

La regulación de vacunas tuvo sus inicios en el siglo XX, con el desarrollo de las pruebas analíticas y como respuesta a tragedias asociadas con su aplicación.

Figura No. 1 Línea del Tiempo. Historia del desarrollo de las vacunas.

Línea del Tiempo Historia del desarrollo de las vacunas



Varios son los reportes que se tienen registrados en la historia (Figura 1 y 2) asociados a vacunas de mala calidad, lo cual obligó a las Autoridades Regulatorias a establecer requisitos más estrictos durante todo el proceso de fabricación y no sólo pruebas en el envase final.

Por ejemplo, en el año 1901 en San Luis, Colorado 13 niños murieron después de la aplicación de vacuna DPT que contenía antitoxina diftérica contaminada, en Camden New Jersey, nueve niños murieron después de la aplicación de vacuna contra la viruela, lo que dio lugar a que el Gobierno iniciara la vigilancia de los tratamientos biológicos y posteriormente publicara el Acta de Control de Biológicos en el año de 1902, que incluía la regulación de los productores de vacunas y antitoxinas que abarcaba la e inspección a los fabricantes, y se creó el laboratorio de Higiene en los Estados Unidos. (3), (4)

En 1930 El Laboratorio de Higiene cambió su nombre al de Instituto Nacional de Salud (NIH).

Otra tragedia asociada a vacunas de mala calidad se tiene reportada en 1955 en los Estados Unidos con una vacuna anti poliomielítica inactivada, este incidente se conoce como Incidente Cutter, en donde se presentó poliomielitis en 94 vacunados y 166 contactos cercanos, todos los casos habían recibido vacuna producida por los Laboratorios Cutter, el Laboratorio de Control de Biológicos solicitó al Laboratorio Cutter retirar del mercado toda la vacuna. El 7 de mayo se dio la orden de suspender la aplicación de todas las vacunas contra polio, se llevaron a cabo inspecciones de cada fabricante y revisión de los procedimientos de las pruebas de seguridad de las vacunas, las investigaciones arrojaron que el virus de polio había sobrevivido en dos lotes de vacuna producida por los Laboratorios Cutter, como resultado de este incidente el Laboratorio de Control de Biológicos amplió sus funciones de control. (3)

El Congreso, en Estados Unidos, promulgó el Acta de Vacunación contra polio, esta fue la primera intervención federal en actividades de inmunización, lo que permitió al Congreso forjar las bases del Centro de Enfermedades Transmisibles que más tarde se convirtió en el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), para ayudar a los estados y comunidades locales a adquirir y administrar vacunas. (3), (4)

En 1964 se integró el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP), este fue formado para revisar los esquemas de inmunización recomendados para la infancia y detectar cambios en las formulaciones de vacunas, realizaba recomendaciones de uso para las vacunas nuevas y las ya autorizadas.

Las exigencias en los estándares y la importancia de la calidad de las vacunas incrementaron al paso de los años, después de que ocurrieron eventos asociados a la aplicación de vacunas, estableciendo cada vez requisitos más estrictos en la fabricación y desarrollando sistemas de calidad que agrupan tres subsistemas íntimamente enlazados integrados y mutuamente dependientes y son las Buenas Prácticas de Fabricación junto con las Buenas Prácticas Clínicas, la validación y la Garantía de calidad (aseguramiento de la calidad), esta última tiene como objetivo garantizar al usuario que el producto, en este caso las vacunas tiene el funcionamiento que requieren.

Fig. No. 1. Conformación de un sistema de calidad para vacunas.



En 1980 con la expansión de la inmunización en países en desarrollo la regulación de vacunas aún estaba muy limitada. En los 90's el énfasis regulatorio se convirtió en un proceso más riguroso y se elaboraron y aplicaron guías para prácticas regulatorias, buenas prácticas de fabricación de laboratorio y clínicas. (3)

Al mismo tiempo se desarrollaron guías regulatorias internacionales especialmente a través del Comité de expertos en Estandarización de Biológicos (ECBS) de la OMS.

Aunque la Organización Mundial de la Salud no es una Autoridad Regulatoria Nacional, más de 100 países han adoptado los requerimientos de la OMS como sus Estándares Nacionales, los cuales han sido usados para establecer un estándar de aceptabilidad para vacunas por agencias Internacionales involucradas en los esfuerzos de inmunización Internacional. Los estándares Nacionales no requieren ser completamente consistentes con los criterios de la OMS y se han realizado también esfuerzos para una estandarización internacional para armonizar los requerimientos regulatorios de diferentes países.(3) También aunque con menos impacto sobre vacunas es importante mencionar a la Conferencia Internacional de Armonización de medicamentos (ICH) cuyo interés ha sido armonizar globalmente los requerimientos regulatorios, la ICH tiene particular importancia, ya que reúne a las autoridades regulatorias y la industria farmacéutica de Europa, Japón y Estados Unidos para discutir aspectos técnicos y científicos sobre registro de medicamentos, la ICH tiene como misión, alcanzar mayor armonización para asegurar que la seguridad, efectividad y alta calidad de los medicamentos desarrollados y registrados de manera eficiente, la armonización tiene como finalidad prevenir la duplicación de ensayos clínicos en humanos y minimizar el uso de pruebas en animales sin comprometer la seguridad y efectividad, así como racionalizar el proceso de evaluación regulatoria para nuevos medicamentos y reducir los tiempos de desarrollo y recursos para el desarrollo de medicamentos. (5)

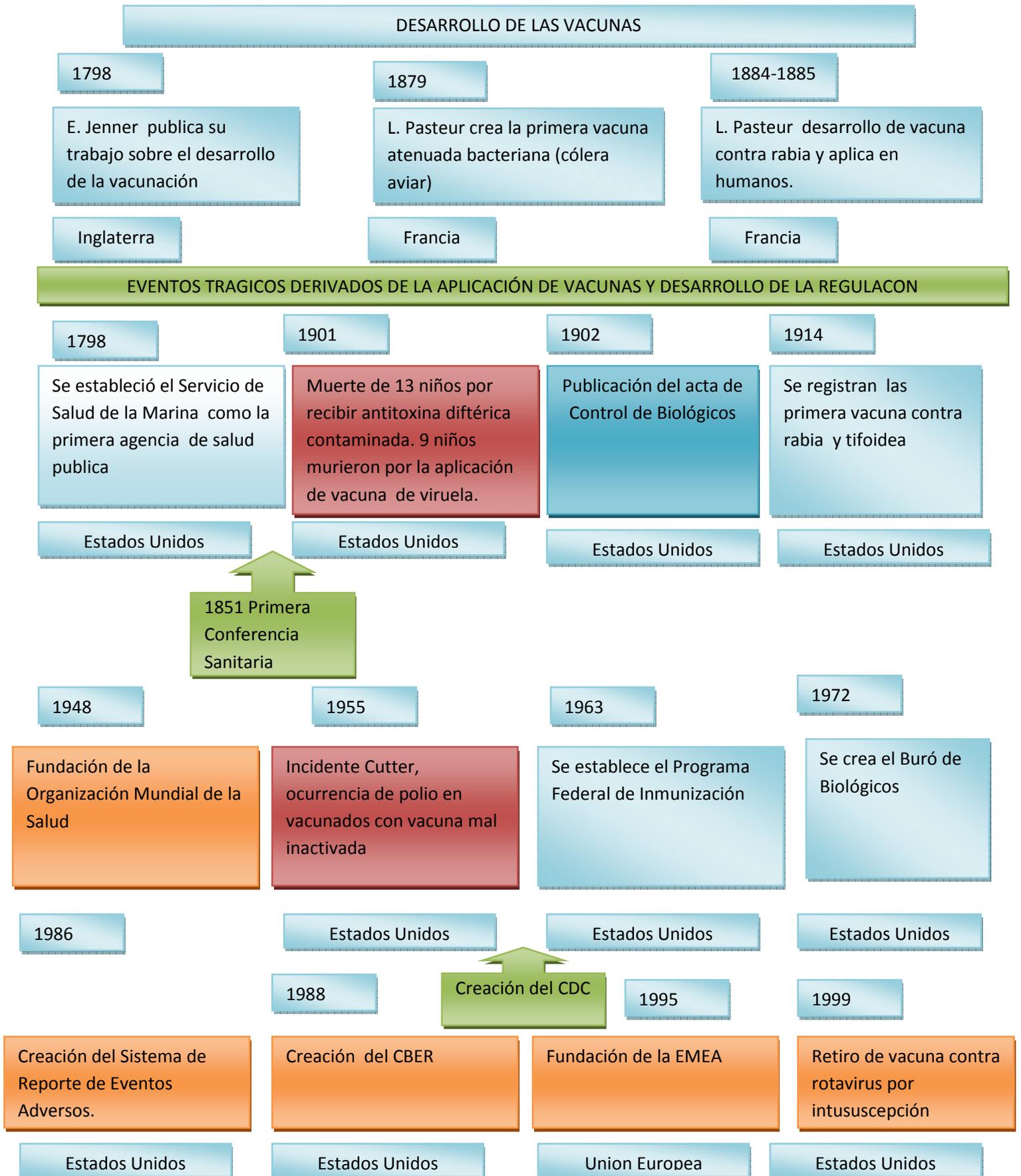
La ICH logra la armonización a través del desarrollo de guías desarrolladas a través de un proceso de consenso científico con expertos de la industria, el éxito de este proceso es el compromiso de los reguladores de ICH para la implementación de estas guías. (5)

Dentro del marco de la regulación y la armonización es indispensable mencionar que el control de calidad de la mayoría de las vacunas es realizado a través de pruebas en animales, para probar seguridad y potencia, a pesar del incremento en el uso de vacunas, el número de animales probablemente disminuirá en el futuro, ya que, el concepto del control de calidad de vacunas está cambiando, poniendo énfasis en asegurar la consistencia en la producción de una vacuna y no por cada lote producido como un único producto. Por lo que las características de un lote nuevos de vacunas, deben ser similares a aquellos del los lotes que han mostrado ser seguros y eficaces.

En las últimas dos décadas, se han desarrollado muchos métodos alternativos para el control de calidad de vacunas, es importante mencionar que existe en Europa el Centro Europeo para la Validación de Métodos Alternativos (ECVAM) que coordina la validación de métodos que permitan reemplazar, reducir o refinar el uso de animales, el ECVAM coordina la participación de varios laboratorios en diferentes estudios de pre validación y validación de métodos alternativos para el control de calidad de vacunas para uso humano y veterinario, además contribuye financieramente en la compilación de manuales, reportes y organiza entrenamiento en los métodos de prueba. Actualmente se enfoca en la evaluación de la consistencia y su posible uso para vacunas. Por otra parte ha organizado 11 grupos de trabajo y publicado los reportes de los mismos sobre el uso de métodos alternativos para el control de calidad de vacunas. (6)

Por todo lo anteriormente mencionado, es reconocida a nivel mundial la necesidad de contar con una autoridad regulatoria nacional (ARN), que permita participar en el aseguramiento de la calidad de los medicamentos principalmente para la regulación de las vacunas, los países desarrollados tienen establecidas agencias regulatorias para revisar y determinar la seguridad y eficacia de las vacunas, sin embargo actualmente muchos países en desarrollo no cuentan con una autoridad regulatoria nacional o bien sus autoridades no han sido reconocidas como competentes.(3)

Fig. No. 2 .Eventos relacionados con la regulación de vacunas. (4)



En los Estados Unidos la autoridad responsable de la regulación de vacunas y otros productos biológicos es la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) que cuenta con el Centro para evaluación e Investigación de Biológicos (CBER), donde la regulación de las vacunas se ha desarrollado principalmente en el aspecto de seguridad. (3)

En Europa existe la Agencia Europea de Medicinas (EMA), la cual se estableció en 1995 cuando se introdujo el sistema para autorización de productos médicos. La EMA es responsable de la evaluación de medicamentos para uso veterinario y humano de la Unión Europea.

En México la Autoridad Regulatoria Nacional es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), que es un órgano desconcentrado con autonomía administrativa, técnica y operativa.

Cuando se abordan temas de salud y específicamente de vacunas, la Organización Mundial de La Salud (OMS) es el organismo mas importante en esta materia, ya que es quien dicta recomendaciones y que en el caso de vacunas encamina a los fabricantes y agencias reguladoras en temas de desarrollo, producción, control y regulación de estos productos, a través de la OMS los profesionales de la salud, intercambian sus conocimientos y experiencia, la OMS cuenta con un Comité de Expertos en Estandarización Biológica y su Unidad de Biológicos, ofrece una guía de criterios de aceptabilidad de productos biológicos que se comercializan internacionalmente. (7)

La OMS a través de su enfoque consultivo identifica y consolida consensos de opiniones sobre temas regulatorios clave y difunde estos a las autoridades regulatorias y compañías fabricantes a través de guías tanto de temas generales como específicos. (7)

A través de este mecanismo, las autoridades regulatorias son informadas sobre el soporte necesario para evaluar temas críticos y realizan recomendaciones sobre las vías regulatorias y metodologías que se consideran óptimas para asegurar el suministro de productos biológicos para uso humano consistentes, de alta calidad y eficacia.

Además la OMS a través de su Programa Ampliado de inmunizaciones (PAI), el cual se estableció como una consecuencia de la erradicación de la viruela y permitió el aumento del tamaño del mercado para algunas vacunas, organiza el sistema de compra y abastecimiento de vacunas de calidad satisfactoria en cantidad suficiente, participando como comprador de vacunas para organismos internacionales como la UNICEF, logrando una reducción considerable de los precios internacionales y alienta a las compañías fabricantes ha renovar su interés por mejorar la calidad de sus productos. La OMS cuenta con tres programas principales para precalificación de productos para uso en las Naciones Unidas: medicamentos, vacunas y reactivos de diagnóstico. El propósito de estos programas es ofrecer una guía de cuales productos cumplen con la calidad de los estándares

de la OMS y compradores específicos. Los productos pueden ser adquiridos por agencias de la ONU así como por países independientes, este programa cuenta con un grupo de evaluadores que compara los diferentes procesos e identifica aquellas partes que pueden armonizarse y aquellas que son diferentes. Para vacunas se llevan a cabo auditorias a las compañías fabricantes denominadas visita de sitio a través de una guía de cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación. (7)

Otro papel importante que juega la OMS, en cuanto al control de vacunas es el establecimiento de Materiales Biológicos de Referencia necesarios para estandarizar los materiales biológicos así como el desarrollo de guías y recomendaciones sobre la producción y el control de productos biológicos y tecnologías, basados en consensos científicos alcanzados a través de consultas internacionales.(7)

Las actividades del programa de estandarización biológica incluye el desarrollo y establecimiento de guías escritas sobre materiales de referencia las cuales describen los procedimientos de fabricación y control de calidad de productos biológicos, estas guías ofrecen información general a las Autoridades Regulatorias Nacionales y fabricantes y recomendaciones sobre especificaciones técnicas de productos específicos para que ellos los adopten en sus Farmacopeas o la legislación equivalente y asegurar que los productos fabricados en su país se realizan conforme a los estándares internacionales actuales, las guías además asesoran a las autoridades regulatorias y fabricantes en el control de productos biológicos con la finalidad de establecer una red regulatoria armonizada para productos que se mueven en los mercados internacionales.(7)

Así entonces, la OMS ha definido seis componentes básicos que permiten asegurar la calidad de vacunas, las autoridades regulatorias que cumplen cabalmente con estas funciones se han clasificado como “Autoridades Regulatorias Funcionales”.

- a) Registro de vacunas.
- b) Ensayos clínicos
- c) Liberación lote a lote.
- d) Uso de los servicios de un laboratorio de Control.
- e) Inspección de Buenas Prácticas de Fabricación.
- f) Vigilancia postcomercialización.

Estas actividades de manera conjunta permiten asegurar por parte de las Autoridades Regulatorias, la calidad de las vacunas. Sin embargo la responsabilidad de contar con vacunas seguras, eficaces y de calidad se da por el fabricante y la Autoridad Regulatoria. (2)

1.1. MARCO TEORICO

1.1.1. FUNDACION DE LA AUTORIDAD REGULATORIA EN ESTADOS UNIDOS: FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA).

En el siglo XIX, existían únicamente dos vacunas virales, la de la viruela producida por Jenner y la antirrábica producida por Pasteur y otras vacunas bacterianas como la antitifoídica, anticolérica y contra la peste, las cuales representaron los primeros productos biológicos, aunque se conocía que se debía poner especial cuidado en la preparación y control de las vacunas no fue hasta que ocurrió la mayor tragedia relacionada con un producto biológico en los Estados Unidos que el gobierno federal tomo acciones para asegurar la protección de la población de productos inseguros, fue en San Luis Missouri, en 1901 en donde 20 niños enfermaron y 14 murieron después de recibir antitoxina diftérica contaminada con toxina tetánica, se descubrió que la antitoxina diftérica había sido preparada con suero de caballo contaminado con bacilos tetánicos.(3)

Este acontecimiento estimuló a la legislación para regular la venta de productos biológicos y para el primero de julio de 1902, se firmó el acta de Control de Biológicos en donde se reconocieron puntos importantes tales como:

1. Que no podía existir ninguna garantía de pureza si el control únicamente se limitaba a inspecciones y pruebas de productos finales tanto a causa de la limitación de las técnicas de prueba y porque estos ensayos deben incluir todos los materiales debido a que los productos variaron debido a diferencias en los animales utilizados en la producción.
2. Los productos en cuestión generalmente fueron administrados directamente en el sistema circulatorio o en el tracto digestivo y hubo pocas medidas correctivas disponibles si los medicamentos eran impuros.
3. El control de la potencia fue particularmente importante porque como se notó anteriormente, si las primeras dosis probadas son erróneas, la pérdida de tiempo puede costar la vida del paciente. Estas ideas formaron un importante inicio para asegurar la seguridad de las vacunas y son usadas como la base de aseguramiento de seguridad y efectividad en todo el mundo. (3)

El Congreso de Estados Unidos promulgó otra significativa Ley que amplió la Salud Pública y el Servicio del Hospital de Marina, lo que dio lugar a la creación de la primera Agencia Federal en la cual podía coordinarse la Salud Pública y junto con esta el Servicio de Control de Biológicos que asumió la responsabilidad de la regulación de tres productos: vacuna contra viruela, antitoxina tetánica y antitoxina diftérica. En 1930 el Laboratorio de Higiene se reorganizó y se convirtió en el Instituto Nacional de Salud (NIH). En 1937 se creó el Laboratorio de Control de Biológicos. (3)

Para 1944 el gobierno Federal tenía la autoridad para autorizar productos biológicos así como establecimientos que fabricarán los mismos, prohibiendo la venta, traslado o intercambio de ningún virus, suero terapéutico antitoxina o producto aplicado para la prevención, tratamiento o cura de enfermedades sin haber sido aprobado o licenciado. En 1970 se adicionaron las vacunas, sangre, hemoderivados, por parte del gobierno federal se autorizaron inspectores para establecimientos fabricantes.

En 1955 ya se habían registrado muchos biológicos entre ellos hemoderivados y vacunas incluyendo la vacuna de polio inactivada preparada en riñón de mono. Desafortunadamente algunos lotes de esta vacuna que se utilizaron para la inmunización provocaron poliomielitis en algunos niños, debido a procedimientos inadecuados de inactivación con formaldehído. Este incidente dio lugar a la expansión de la función del Control de Biológicos por el Servicio de Salud Pública, entonces se estableció la División de Estándares Biológicos (DBS) junto con el NIH. En 1972, el DBS se transfirió de la Secretaría de Salud y Bienestar a la FDA y se convirtió en la Oficina de Biológicos y se transfirieron la regulación de biológicos de la Parte 73 del Capítulo I del título 42 del CFR al Capítulo I del título 21 del DCF. En 1982 el Buro de Biológicos (OBRR) se renombró como Oficina de

Revisión de Desarrollo de Biológicos para formar el Centro de Medicamentos y Biológicos. En 1987 el OBRR fue separado y renombrado como el Centro de Evaluación y Desarrollo de Biológicos (CBER). (3)

Actualmente, las vacunas son reguladas como biológicos en donde aplica un singular criterio básico para aprobación relacionada con la tecnología utilizada para producirlas, siendo el CBER la autoridad legal para la regulación de vacunas, además debido a que la vacunas cumplen con la definición de ser medicamento, conforme la FDA, los fabricantes deben cumplir con la regulación actual para cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación. (3).

Tabla No.1 Cronología de la Fundación de la Autoridad Regulatoria de EUA (3)

AÑO	EVENTO	ORGANIZACIÓN EXISTENTE
1901	Muerte de 20 niños por la aplicación de antitoxina diftérica contaminada	Ninguna
1902	Promulgación del Acta de Control de Biológicos (ley de virus, sueros y toxinas)	Laboratorio de Higiene y Salud Publica
1930	El Laboratorio de Higiene se Renombró como Instituto Nacional de Salud (NIH)	Instituto Nacional de Salud
1937	Se formó el Laboratorio de control de Biológicos (LBC) con el NIH	Laboratorio de Control de Biológicos (LBC)
1944	Promulgación del acta del Servicio Público de Salud	
1948	El LBC se incorpora al Instituto Nacional de Microbiología (posteriormente llamado Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas)	
1955	Establecimiento de la División de Estándares Biológicos (DBS)	
1972	El DBS se transfiere a la FDA y se convierte en el Buro de Biológicos (BoB)	
1982-1983	El BoB se renombrá como Oficina de Investigación y Revisión de Biológicos unido con la Oficina de Investigación y revisión de medicamentos para formar el Centro de Medicamentos y Biológicos (CDB)	
1987	El OBBR renombra como Centro de Evaluación e Investigación de Biológicos CBER	
1997	Se firma el acta de modernización de la FDA	

1.1.2. FUNDACION DE LA AUTORIDAD REGULATORIA DE LA UNION EUROPEA LA EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMEA).

En Europa, la historia del control de biológicos tiene sus inicios en 1890 con los trabajos de Paul Ehrlich en Alemania cuando fue director del Instituto Estatal para Investigación y Control en Berlín, en donde estableció un sistema para pruebas de rutina de lotes mediante la comparación con estándares de Referencia, la cual publicó en un artículo denominado “La estimación de la Potencia del Antisuero de Difteria y sus Bases Teóricas”. (8)

En los 90’s la cantidad de antisueros y vacunas incrementó y se estableció la Legislación en Europa, por ejemplo en el Reino Unido en el año 1925 se emitió el Acta de Sustancias Terapéuticas y la supervisión de la calidad de los biológicos se realizaba por el Medical Research Council (MRC) y en 1975 se transfirió al National Biological Standards Board (NBSB). (8)

La European Medicines Agency (EMA) se estableció en 1995 cuando se introdujo el sistema para la autorización de productos médicos, con fondos de la Unión Europea y la industria farmacéutica, así como subsidio indirecto de los Estados miembros, en un intento para armonizar (pero no sustituir) la labor de los organismos nacionales reguladores de medicamentos (3)

De 1995 a 2004, la Agencia Europea de Medicamentos fue conocida como a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

En 2001 se creó el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP), encargado de revisar las solicitudes de designación procedentes de los particulares o de empresas que pretenden desarrollar medicamentos para enfermedades raras (los denominados “medicamentos huérfanos”). El Comité de medicamentos a base de plantas (HMPC) fue creado en 2004 y emite dictámenes científicos sobre medicinas tradicionales de origen vegetal.

Desde julio de 2007, hay un comité encargado de la nueva legislación Pediátrica en Europa (el PDCO). (9)

Tabla No.2 Cronología de la fundación de la EMEA (3)

AÑO	EVENTO	ORGANIZACIÓN EXISTENTE
1890	Paul Ehrlich estableció un sistema para pruebas de rutina de lotes con estándares de referencia.	
1925	Inicio de la Supervisión de la Calidad de los Biológicos por el Medical Research Council (MRC)	
1995	Introducción del sistema de autorización de productos médicos	
De 1995 a 2004		Agencia Europea para la Evaluación de medicamentos
2001	Se crea el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP)	
2004	Se crea el Comité a Base de Plantas	
2007	Se crea el Comité encargado de la nueva Legislación Pediátrica	

1.1.2. FUNDACION DE LA AUTORIDAD REGULATORIA MEXICANA: LA COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS LA (COFEPRIS).

México, es un país que cuenta con un historial sanitario en materia de desarrollo y producción de vacunas, como consecuencia de una serie de eventos que confluyeron en la elaboración de vacunas efectivas, de bajo costo, fácilmente aplicables a gran escala y con efectos protectores duraderos.

En el año de 1868 Ángel Gabino Iglesias trajo a México la semilla de virus de vaccinia de Paris para la producción de linfa anti variolosa. En 1888 Eduardo Liceaga vacunó y salvó la vida de un niño mordido de un perro rabioso utilizando la vacuna antirrábica del Instituto Pasteur. Después de ensayos exitosos con esta misma vacuna se fundó en 1903 el Instituto Antirrábico Nacional.(10)

En 1905 se crea el Instituto Bacteriológico Nacional donde se inicia la Producción de vacuna anti variolosa. . En 1907 La Comisión de Higiene estableció la conveniencia de contar con la producción de vacuna en animales vacunos pero fue hasta 1912 que se fundó el primer Laboratorio de Producción en Mérida Yucatán. En 1921, El Instituto Bacteriológico Nacional, se transformo en el Instituto de Higiene que en el año de 1960 empezó a elaborar vacuna antirrábica en ratones lactantes. Para 1954 ya había toxoide tetánico y un año después de inicio la producción limitada de vacuna DPT.(10)

También en 1960, se inició la preparación de la vacuna trivalente anti poliomielítica en el Instituto Nacional de Virología, en el año 1970 se inició la producción de vacuna antisarampionosa tipo Schwartz. Para el año 1990 México era uno de los siete países en el mundo, autosuficientes en la producción de todos los biológicos del Programa Nacional de Inmunizaciones.(10)

En 1998 con la introducción de la vacuna SRP, México, dejó de ser autosuficiente en la producción de vacunas , en el año de 1999 se crean los Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México (BIRMEX) como responsable de producir, importar, distribuir y comercializar vacuna, sueros y reactivos para la población mexicana. El proyecto de BIRMEX es fundamental y de las más altas prioridades para México y continúa en proceso de consolidación. (10)

Así como la producción y Desarrollo, de vacunas, México también realizó ensayos clínicos para determinar el impacto de la vacunación para el control de enfermedades. En el año de 1959, en Toluca, Estado de México, Sabin y Ramos-Alvarez realizaron una prueba de campo muy bien controlada con la vacuna oral.

También en los ochentas, se realizaron estudios con la vacuna de Sarampión producida en el Instituto Nacional de Virología, aplicada mediante aerosol, ya que México, era el único país que producía la vacuna preparada en células diploides humanas, dicho estudio se llevo a cabo en la Ciudad de Monterrey con gran éxito.(10)

Los inicios de la regulación en México se dan a partir del año 1891, cuando se llevó a cabo la expedición del primer Código Sanitario, para el año de 1908, se envía al Congreso una iniciativa de reforma en donde se estipula la responsabilidad del Gobierno Federal en la Salubridad General de la Republica.

En el año de 1917 se establece la obligación del Consejo de Salubridad General para dictar medidas preventivas y emitir disposiciones generales de observancia obligatoria en todo el país. (11)

Una institución que formo parte del origen de la Regulación de vacunas en México fue el Laboratorio Nacional de Salud Publica ahora la CCAYAC, el cual tiene sus orígenes en 1929, en un Laboratorio de Servicio Químico que controlaba la calidad del agua, leche y realizaba algunas pruebas de medicamentos.(12)

En el año de 1943 se crea la Secretaría de Salubridad y Asistencia, que tiene adscrita la Dirección General de Higiene de Alimentación y control de Medicamentos.

En 1956 se crea la Dirección de Institutos y Laboratorios que agrupa a cinco unidades administrativas, entre ellas el Laboratorio Nacional. En 1959 esta Dirección cambia su nombre por Dirección General De Investigación en Salud Publica. En sus inicios, el laboratorio Nacional sólo realizaba análisis de alimentos y antibióticos, pero poco a poco se fueron creando áreas para los estudios de los medicamentos, estupefacientes, sustancias tóxicas, productos de belleza y control de productos biológicos, además de la producción de animales de laboratorio.

El 23 de junio de 1959, la Secretaría de Salubridad y Asistencia, cambia su nombre por Dirección de Control de Alimentos, Bebidas y Medicamentos. (12)

En el año 1968, el Laboratorio Nacional de Salud Publica inicia el control analítico de lotes de vacunas en coordinación con El Instituto Nacional de Virología (actualmente BIRMEX).(10)

Para 1981, se publica el reglamento interior de la Secretaría de Salubridad y Asistencia en donde se modifica la estructura orgánica de esta Secretaría, lo que implicó dejar de realizar funciones de control sanitario sobre la publicidad masiva y establecimientos de banco de sangre y hemoderivados.

En el año1984, se publica la Ley General de Salud , la cual sustituye al Código Sanitario, en ese mismo año desaparece de la estructura de la Secretaría, la Dirección General de Control de Alimentos, Bebidas y Medicamentos, creándose las Direcciones Generales de Control Sanitario de Bienes y Servicios y la de Control de Insumos para la Salud, integrándose esta última con las áreas de Control de Medicamentos, y se crearon las Direcciones Generales de Control Sanitario de Bienes y Servicios y la de Control de Insumos para la Salud, integrándose esta última con las áreas de Control de Medicamentos, Control de Insumos de Material e Curación,

Laboratorios y Equipo Médico, Regulación Sanitaria de Establecimientos y la de Normatividad de Fomento y Asuntos Legales.(11)

Desde su creación, hasta la fecha, esta unidad administrativa tuvo seis compactaciones, ya que se consideró que su estructura orgánica era insuficiente para la realización de los programas técnico-administrativos que demanda la Industria Químico- Farmacéutica y de productos auxiliares para la salud.

En 1990, El Laboratorio Nacional de Salud Pública se transfiere a la Subsecretaria de Regulación y Fomento Sanitario y en 1997 a la Subdirección de Prevención y Control de Enfermedades. (12)

Así entre 1994 y 1998 se impulsa la modernización de la Regulación Sanitaria cuyo enfoque consiste en integrar y actualizar en todo el país, un conjunto de acciones preventivas y medidas de carácter legal, para normar y controlar las condiciones sanitarias del hábitat humano, los establecimientos, las actividades, los productos, los equipos que puedan representar un riesgo a la salud para la población en general y fomentar paralelamente el cuidado de la salud a través de prácticas de repercusión personal y colectiva.(11)

Anteriormente la vigilancia del cumplimiento de la normatividad se llevaba a cabo mediante la inspección sanitaria concebida como un acto de autoridad que era dirigida únicamente a la búsqueda de omisiones o falta por parte de los usuarios, lo que se prestaba a corrupción y extorsión. Por lo anterior se instituyó la inspección sanitaria por el sistema de Verificación, este nuevo esquema permitió detectar los problemas e identificar soluciones, asimismo se incorporó la figura de amonestaciones, el fomento de las practicas adecuadas de seguridad sanitaria y el certificado de calidad sanitaria. (11)

En el año 2001 se crea la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS.

El 05 de julio de 2001, el Laboratorio Nacional de Salud Pública se integra a la Comisión Federal para la protección contra Riesgos Sanitarios. (12)

En noviembre de 2002, se dictamina favorablemente la nueva estructura orgánica de las Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud, esta deriva de las modificaciones al Reglamento Interior de la Secretaría de Salud la cual se ubica bajo el control de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

En 2003, se una nueva modificación para reorientar recursos y llevar a cabo de manera más eficiente las funciones asignadas. (11)

Tabla No. 3 Cronología de la Fundación de la COFEPRIS (11) (12)

AÑO	EVENTO
1891	Expedición del primer Código Sanitario
1908	Se estipula la responsabilidad del Gobierno Federal en la Salubridad General de la República Mexicana.
1917	Se establece que el Consejo de Salubridad General debe dictar medidas preventivas y emitir disposiciones de observancia obligatoria en todo el país
1929	Se crea el Laboratorio Nacional de Salud Pública como laboratorio de Servicio Químico.
1943	Se crea la Secretaría de Salubridad y Asistencia que tiene adscrita la dirección General de Higiene, alimentación y Control de Medicamentos.
1956	Se crea la Dirección de Institutos y Laboratorios
1967	Reorganización del Laboratorio Nacional de Salud Pública e Inicio de Control de Productos Biológicos en el Laboratorio Nacional de Salud Pública (vacunas bacterianas y vacuna anti polio) en coordinación con el Instituto Nacional de Virología, sumando el control de las compañías farmacéuticas particulares y el de la Secretaría de Salud.
1959	Se crea la Dirección De Control de Alimentos, Bebidas y Medicamentos.
1981	Publicación el Reglamento interior de la Secretaría de Salubridad y Asistencia , en donde se modifica su estructura orgánica y deja de realizar funciones de control sanitario sobre la publicidad masiva y establecimientos de banco de sangre y hemoderivados
1984	Publicación de la Ley General de Salud. Se crean las Direcciones Generales de Control Sanitario de Bienes y Servicios y de Control de Insumos para la Salud que integraba(Control de Medicamentos , Control de Insumos de Material de Curación, Laboratorios, Equipo Médico, Regulación Sanitaria de Establecimientos y la de Normatividad de Fomento y Asuntos Legales)
1994-1998	Modernización de la Regulación Sanitaria
2001	Se crea la COFEPRIS

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Las vacunas representan una de las mejores estrategias en la prevención y control de enfermedades, el acceso a las vacunas ha sido primordial alrededor del mundo, debido a esto se ha logrado la disminución, control e incluso la erradicación de muchas enfermedades infecciosas. Durante el periodo 2003-2007 se aplicaron en México 354'723,878 dosis de vacuna en las 32 entidades federativas (67'040,111 en 2003, 68'541,480 en 2004, 70'932,164 en 2005, 72'301,505 en 2006 y 75'908,618 en 2007). Durante este mismo periodo de estudio se reportaron 822 casos de ETAV (48 en 2003, 185 en 2004, 149 en 2005, 248 en 2006 y 192 en 2007); la mayoría de ellos leves y moderados y no se tienen registrados eventos que se asocian a vacunas de mala calidad. (13)

De vital importancia es que los fabricantes de vacunas aseguren la calidad y eficacia de sus productos mediante procesos bien establecidos como el desarrollo, el efectivo diseño de ensayos clínicos, las buenas prácticas de fabricación y la validación de procesos y métodos de analíticos.

La seguridad y la eficacia de las vacunas, son responsabilidad del fabricante principalmente, sin embargo, las autoridades regulatorias nacionales de cada país son responsables de establecer procedimientos para asegurar que las vacunas que van a aplicarse en su país sean de adecuada calidad, es decir sean seguras y eficaces. Esta responsabilidad debe establecerse claramente en la Legislación, de esta manera la autoridad regulatoria se vuelve responsable de continuar monitoreando los medicamentos y vacunas incluso después del otorgamiento de registro Sanitarios o Licencia de comercialización. (13)

A través del tiempo, las vacunas han mostrado un alto nivel de inocuidad en relación con sus beneficios. En la mayoría de los casos pueden producirse reacciones adversas leves, pero estas no ponen en duda la ventaja que existe entre los riesgos y los beneficios (13)

Por otro lado debido a la naturaleza de la gran mayoría de las vacunas como productos biológicos y la finalidad que tiene la aplicación de ellas, es necesario que sean reguladas por un organismo externo al fabricante que garantice su calidad en cuanto a seguridad y eficacia: una autoridad regulatoria funcional.

Muchos países no tienen una fabricación propia de vacunas, sin embargo necesitan estos productos para proporcionar a sus habitantes el beneficio de la salud, por lo que recurren a la compra e importación de vacunas producidas en otros países y evaluadas por la autoridad regulatoria de estos, sin embargo también deben contar con sistemas que aseguren que adquieren vacunas de calidad y sistemas de vigilancia que permiten contar con información del desempeño de las mismas. Muchas veces los fabricantes y consumidores de vacunas consideran que la regulación, entorpece y retrasa la disponibilidad de vacunas para el cumplimiento de los programas de vacunación, debido a que los procesos requieren tiempo y son sujetos a revisiones rigurosos, por ejemplo el

proceso de obtención de registro o licencia requiere una revisión y evaluación exhaustiva que incluye el desarrollo del producto, el diseño, la realización de ensayos preclínicos y ensayos clínicos y cuando el producto ya ha sido aprobados en el país de origen ó en el extranjero, deben continuar con la vigilancia post comercialización.

Así también los procesos de autorización de distribución y comercialización de lotes de vacunas, conlleva una serie de acontecimientos que incluye en el caso de México, la verificación por la autoridad regulatoria a cada lote producido lo que implica visitas a los establecimientos, el análisis lote a lote que en algunos casos utiliza aun técnicas complejas y que requieren tiempo de ejecución ó pruebas en animales y cultivos celulares, las cuales son realizadas incluso en varios meses. Sin embargo, todos estos procedimientos son los medios para asegurar que las vacunas son seguras y eficaces y de la calidad requerida.

Cuando un país que no produce los biológicos necesarios para sus programas de inmunización, requiere asegurar que los biológicos y vacunas provienen de fabricantes que cumplen con todos los requisitos para garantizar las especificaciones de calidad, así que además de establecer condiciones para el registro, la necesidad de realizar ensayos clínicos en el país en donde se utilizaran, requieren de permisos que permitan el ingreso de los productos al país solicitante para garantizar el cumplimiento de las condiciones de red de frio durante el proceso de transporte desde su lugar de origen.

3. JUSTIFICACION

Las vacunas y los programas de vacunación son las estrategias de mayor costo-beneficio en la prevención y control de enfermedades infecciosas.

En México, los programas de vacunación permitieron la erradicación de la viruela, el control de la poliomielitis y sarampión, la reducción de la difteria y tener cifras muy bajas de meningitis tuberculosa, tétanos neonatal, tos ferina y del síndrome de rubéola congénita. En nuestro país la mayoría de los ETAV's que se reportan son leves y moderados y no se tienen registrados eventos que se asocian a vacunas de mala calidad. La tasa de ETAV se encuentra por debajo de un caso por cada 100,000 habitantes (parámetro manejado por los CDC); esto representa diez veces menos reportes de ETAV en México respecto a lo que ocurre en los Estados Unidos. (13)

Todas las vacunas que se utilizan en el cuentan con Registro Sanitario, actualmente 113 vacunas registradas (Anexo 1). En México, se producen pocas vacunas, entre ellas Td, OPV y Hepatitis B. La mayoría son importadas lo que obliga a elaborar programas de vacunación muy precisos y adquisiciones de vacuna para evitar riesgos de desabasto, sin embargo los requisitos regulatorios algunas veces ocasionan la ampliación de los tiempos para la liberación de vacunas y con riesgo de incumplimiento en los programas de vacunación.

El tiempo necesario para la autorización, incluyendo los análisis por laboratorio previos a la liberación de cada lote de vacunas así como el tiempo invertido en cuestiones regulatorias pone en riesgo la disponibilidad oportuna de algunas vacunas de manera rutinaria y en emergencias sanitarias. De tal forma que a nivel internacional, lo referente a los requisitos regulatorios se reconoce como un tema elemental que debe considerarse en el tema de licenciamiento y liberación de vacunas.

El presente trabajo tiene como objetivo revisar tres autoridades regulatorias con la finalidad de comparar los requisitos que exigen cada una de ellas para autorizar vacunas y su cumplimiento con las recomendaciones de la OMS, este trabajo permitirá reconocer las condiciones que permitan el reconocimiento entre diferentes Autoridades Regulatorias identificando aquellos vacíos regulatorios que deberán resolverse para llegar a tener procesos armonizados que faciliten en el futuro la autorización de estos biológicos en el país. Este trabajo también tiene como objetivo comparar a la autoridad regulatoria Mexicana COFEPRIS con dos agencias que tienen experiencia en regulación de medicamentos.

El presente trabajo consiste en conocer los requerimientos que exigen 3 autoridades regulatorias FDA, EMEA y COFEPRIS para comparar la normatividad aplicada para el registro, liberación, y el manejo de vacunas en contingencias, que permitirá conocer la normativa que aplica cada agencia mencionada y si existen criterios armonizados que puedan llevar a la disminución de tiempos de autorización y al reconocimiento entre estas tres autoridades regulatorias.

La revisión sobre los requisitos que exigen las autoridades regulatorias para que una vacuna esté disponible para su comercialización y venta, permitirá tener un panorama del papel que juega la regulación y las agencias regulatorias sobre la disponibilidad de vacunas para los programas de vacunación en Estados Unidos, La Unión Europea y México, considerando que la FDA es la agencia más antigua, pertenece a un país desarrollado y que es tomada como referencia por muchos países, que la EMEA es una agencia que ejerce sus funciones en una comunidad formada por varios países y que gran parte de las compañías fabricantes de vacunas se encuentran en países europeos, lo que nos permitirá conocer que tanto difiere la agencia Mexicana de estas dos en aspectos como la complejidad de autorizar un registro sanitario o licencia para comercializar de una vacuna, la liberación de lotes para venta, y la liberación de vacunas para emergencias sanitarias, según lo establecido por la OMS, ya que esta última es un organismo internacional que dicta los principales lineamientos sobre la producción, control y calidad vacunas así como las funciones que debe realizar una agencia regulatoria nacional.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL:

Conocer los requerimientos que exigen las autoridades regulatorias FDA, EMEA y COFEPRIS y comparar la normatividad aplicada en el registro, liberación, autorización de ensayos clínicos, inspección de Buenas Prácticas de fabricación, vigilancia postcomercialización y el manejo de vacunas en contingencias, tomando como referencia las recomendaciones que marca la Organización Mundial de la Salud, mediante la revisión sistemática de los requisitos publicados por estas agencias.

4.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

4.2.1. Revisar como las agencias regulatorias FDA, EMEA y COFEPRIS realizan las funciones que la OMS indica debe realizar una autoridad regulatoria nacional, para lo cual se revisara la estructura organizacional de cada agencia.

4.2.2. Revisar los tiempos que invierten las agencias regulatorias FDA, EMEA y COFEPRIS en el otorgamiento de registros sanitarios o licencias para comercialización.

4.2.3. Revisar el proceso de liberación en contingencias sanitarias tomando como ejemplo la vacuna de influenza pandémica H1N1.

4.2.4. Evaluar el impacto de la regulación en la disponibilidad de vacunas para los programas de vacunación.

5. MATERIALES Y METODOS

Se realizó una revisión documental consultando libros, artículos, internet y las páginas web de las agencias regulatorias y de la Organización Mundial de la Salud.

Para la consulta en libros se revisaron los capítulos relacionados con la historia de la vacunación y la regulación sanitaria.

La búsqueda en internet fue dirigida, utilizando como palabras clave: regulación sanitaria, regulación de vacunas, impacto de la regulación en la disponibilidad de vacunas, etc.

En las páginas web de cada agencia regulatoria se buscó principalmente: historia de cada agencia, estructura organizacional, regulación, vacunas, requisitos para registro o licencia, retiro de producto del mercado, liberación de lotes y liberación simplificada, liberación en contingencias sanitarias y liberación de vacuna de influenza pandémica H1N1 en idiomas inglés y español.

Se revisaron los reglamentos internos y manuales de Organización disponibles para las 3 agencias.

Se realizaron tablas y comparativo de contenido de lo siguiente:

- ✓ Funciones críticas de una autoridad regulatoria, de acuerdo a lo que establece la OMS
- ✓ Requisitos para el registro de vacunas,
- ✓ Liberación de vacunas (liberación de lotes).
- ✓ Liberación simplificada de vacunas en casos de contingencias.

Se elaboraron cuadros y matrices para resumir información y hacer comparaciones.

6. RESULTADOS.

6. RESULTADOS.

6.1. FUNCIONES CRÍTICAS QUE DEBE REALIZAR UNA AUTORIDAD REGULATORIA DE ACUERDO A LA OMS.

Tomando como referencia a la Organización Mundial de la Salud (OMS) que es la autoridad directiva y coordinadora de la acción sanitaria en el sistema de las Naciones Unidas responsable de proporcionar liderazgo en los asuntos sanitarios mundiales, la cual configura la agenda de investigación en salud, establece normas y estándares, articula opciones de política basadas en la evidencia, presta apoyo técnico a los países y vigila tendencias sanitarias mundiales. (7)

Se realizó la revisión de las atribuciones que tienen las autoridades regulatorias y las actividades que realizan las 3 autoridades regulatorias en cuestión

La OMS no puede supervisar rutinariamente la calidad de las vacunas en cada país, y respeta la autonomía de cada uno de ellos, sin embargo apoya a los mismos y los lleva a alcanzar estándares para reconocerlos como países con Autoridades funcionales y a sus fabricantes los reconoce a través de proceso de precalificación.

De acuerdo a la OMS, las autoridades regulatorias nacionales, deben realizar 6 funciones críticas para asegurar la calidad de las vacunas que regulan:

1. Publicar los requisitos claros para la autorización de licencias (a productos y fabricantes).
2. Vigilar el desempeño de las vacunas en el campo (Farmacovigilancia).
3. Sistema de Liberación de lotes.
4. Contar con un laboratorio para análisis cuando sea necesario.
5. Realizar inspecciones regulares para verificar las Buenas Prácticas de Fabricación
6. Evaluación de ensayos clínicos.(2)

El grado de aplicación de esas funciones variará según la procedencia del producto.

Los países que obtienen vacunas exclusivamente comprándolas a organismos de las Naciones Unidas como la OMS o la UNICEF tienen menor responsabilidad en cuanto a las funciones de control esenciales. En los países que obtienen vacunas por producción y adquisición directa, la responsabilidad en la garantía de la calidad de las vacunas es mayor (2)

Si el país produce vacunas, debe realizar las seis funciones.

En los países que importan vacunas, el organismo del país importador debe realizar menos funciones, aunque debe velar por que se realicen las debidas actividades reglamentarias en el país de fabricación.

La OMS también indica que las atribuciones de una Autoridad regulatoria Nacional en materia de reglamentación de vacunas deben quedar establecidas en la legislación y en reglamentos complementarios y debe facultar al organismo para lo siguiente: (14)

- Definir la documentación y los criterios científicos respecto de los cuales se evaluará la concesión de licencias a vacunas para su uso en el país.
- Conceder, modificar, suspender o retirar licencias para vacunas y otros productos biológicos basándose en criterios de calidad, inocuidad y eficacia;
- Supervisar de forma sostenida la calidad de las vacunas autorizando cada uno de los lotes que van a usarse en el país, utilizando el Protocolo Resumido de Producción de Lotes como base mínima para el examen y
- Vigilar los efectos de las vacunas en uso mediante un sistema apropiado de Vigilancia de la inocuidad y la eficacia, que ofrezca la posibilidad de adoptar medidas reglamentarias en caso de que se detecten problemas.

El tamaño de la plantilla de personal y de la Autoridad Regulatoria dependen de las funciones que debe cumplir esta última, el número y variedad de productos sometidos a su control y la medida en que depende o se apoya en las actividades de organismos que funcionan en los países que fabrican vacunas cuyo uso ha autorizado. El personal profesional debe tener una comprensión profunda de las distintas facetas de trabajo y experiencia práctica al respecto. Debe llevar a cabo su trabajo de acuerdo con procedimientos claramente definidos y publicados. Se recomienda que el sistema de reglamentación de vacunas utilice como punto de partida las directrices publicadas por la OMS en materia de producción de vacunas elaboradas por el Comité de Expertos en Patrones Biológicos y que figuren en la Serie OMS de Informes Técnicos. (2)

Las actividades que las agencias regulatorias deben realizar para la reglamentación y control de vacunas, son básicamente las mismas a las que realizan con otros productos farmacéuticos, aunque con la condición de que se disponga de conocimientos teóricos y prácticos específicos en materia de vacunas, para formar comités de expertos que conozcan las particularidades de cada producto, por ejemplo la revisión de la documentación para autorizar la comercialización, las inspecciones en materia de Buenas Prácticas de Fabricación y la autorización y evaluación de los ensayos clínicos con vacunas.

Y otras funciones como la liberación de lotes, la farmacovigilancia y el uso de un laboratorio de control. (2)

Se revisó cada una de las Autoridades regulatorias en los principales temas que la OMS indica debe de cumplir para ser una Autoridad Regulatoria Funcional, iniciando con revisar la estructura organizacional y atribuciones que tiene cada agencia.

6.2. ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL Y ATRIBUCIONES DE LA AUTORIDAD REGULATORIA EN LOS ESTADOS UNIDOS (FDA).

La FDA es una agencia que forma parte del Departamento de Salud y Servicios Humanos es responsable de la protección de la salud pública y asegura la inocuidad, eficacia y seguridad de los medicamentos para uso humano y veterinario, productos biológicos, servicios médicos, alimentos, cosméticos y productos que emiten radiación y regula la fabricación, venta y distribución de productos de tabaco. (15)

Además es responsable de los avances en materia de salud pública mediante la emisión de innovaciones que se hacen a los medicamentos y alimentos más efectivos, más seguros, accesibles y ayuda a los consumidores a tener información acerca de los medicamentos y alimentos seguros y basados en la ciencia y a reducir el uso del tabaco para mejorar la salud.

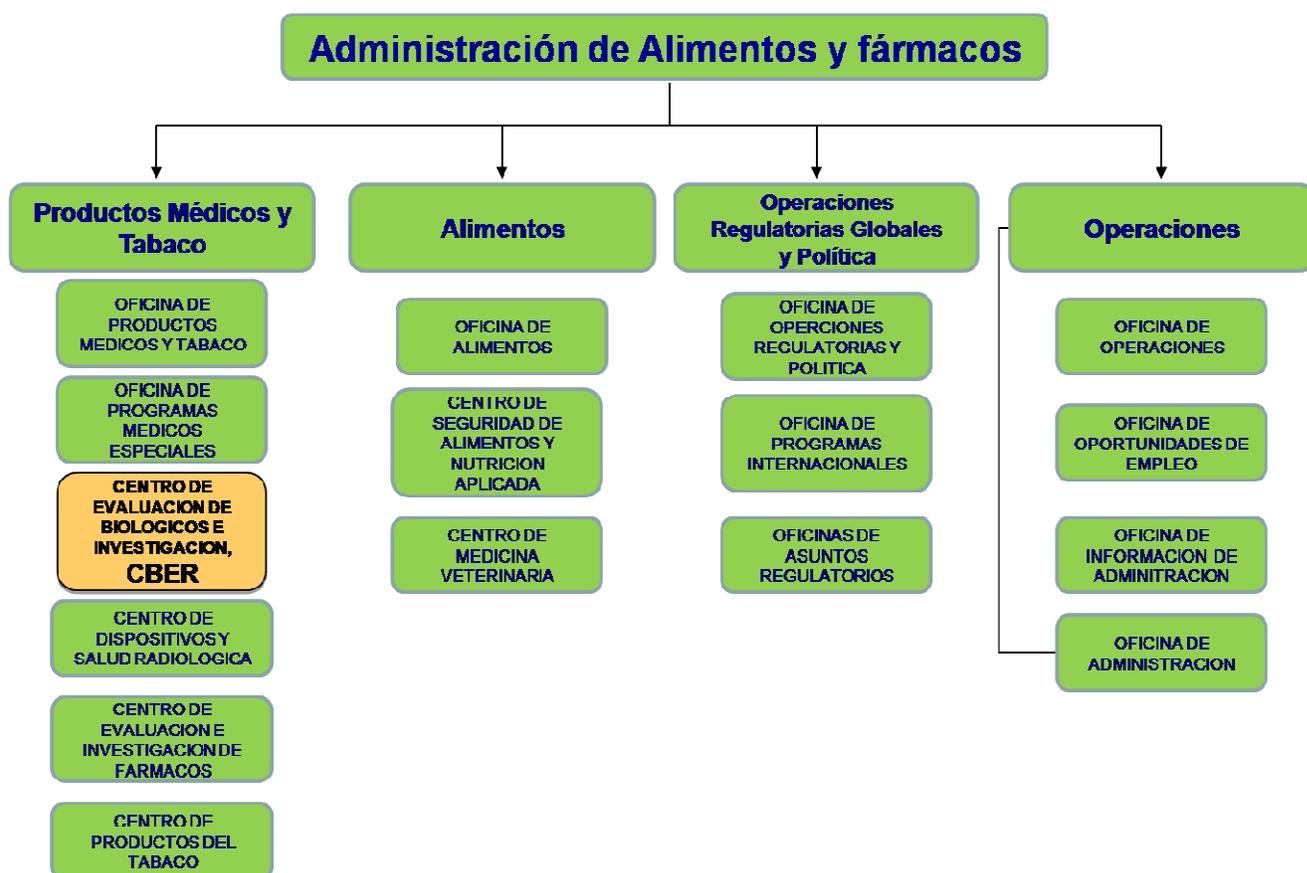
La FDA es una agencia que consiste en seis centros de evaluación de producto, uno de investigación y dos oficinas.

- El Centro para la Evaluación e Investigación de Biológicos el cual regula productos como vacunas, sangre y terapia génica.
- El Centro de Dispositivos y Salud Radiológica que regula dispositivos médicos como termómetros para maquinas de diálisis y productos electrónicos que emiten radiación como hornos de microondas.
- Centro de Investigación y Evaluación de Medicamentos que regula la prescripción de medicamentos.
- Centro de seguridad de Alimentos y Nutrición el cual regula la mayoría de los alimentos (excepto carnes, las cuales son regulados por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos), aditivos de alimentos, formulas infantiles, suplementos alimenticios y cosméticos.
- Centro de los productos de Tabaco, el cual regula cigarros y tabaco.
- Centro de Medicina Veterinaria, el cual regula alimentos y medicamentos usados en mascotas, animales de granja y otros animales.
- Centro Nacional de Investigación Toxicológica., el cual soporta los productos FDA mediante investigación experta.
- Oficina de Asuntos Regulatorios, que conduce inspecciones y regulaciones de FDA.
- Oficina del Comisionado que provee y dirige los centros de la FDA.

La FDA regula:

- Los alimentos, excepto la mayoría de los productos de carne y aves de corral, que son reglamentadas por el Departamento de Agricultura de los EE.UU.
- Aditivos alimenticios
- Fórmulas infantiles
- Suplementos dietéticos.
- Medicamentos de uso humano
- Vacunas, otros productos biológicos y de la sangre
- Dispositivos médicos, desde artículos sencillos como depresores de lengua, hasta tecnologías complejas tales como marcapasos
- Productos electrónicos que emiten radiaciones, tales como hornos de microondas y equipos de rayos X
- Cosméticos
- Alimentos, medicamentos y dispositivos para animales domésticos, animales de granja y otros animales
- Productos derivados del tabaco.(15)

Figura No. 3 Organigrama de la FDA. (15)



Ámbito de Operación:

Control, Regulación y Supervisión Alimentos, Medicamentos Humanos y Veterinarios, Productos Biológicos y Dispositivos Médicos, Cosméticos, sustancias peligrosas, narcóticos, sustancias psicotrópicas, volátiles, etc.

Misión:

Proteger a los consumidores y elevar la salud pública mediante el cumplimiento de la regulación de los productos y minimizando los riesgos asociados a ellos. (15)

Regulación de Vacunas:

La FDA cuenta con el Centro De Evaluación de Biológicos e Investigación (CBER) cuya misión es proteger y aumentar la salud pública a través de la regulación de biológicos y productos relacionados incluyendo sangre, vacunas, alérgenos , terapia génica, biológicos, en contraste con los medicamentos que son sintetizados químicamente, son derivados de organismos vivos (como humanos, animales y microorganismos) no son fácilmente identificados o caracterizados y muchos son fabricados usando biotecnología. Estos productos con frecuencia conllevan investigación biomédica y son el tratamiento más efectivo para algunos padecimientos. (3)

La revisión que realiza el CBER a productos biológicos nuevos y para nuevas indicaciones de productos aprobados, requiere la evaluación científica y de datos clínicos sometidos por los fabricantes para determinar si el producto cumple con los estándares de CBER para ser aprobado. Después de la evaluación de los datos, el CBER toma una decisión basada en el riesgo beneficio de la población a la cual el producto va a ser aplicado. La autoridad del CBER reside en el Acta de Salud pública en las secciones de Alimentos, Medicamentos y cosméticos. (3)

Aunque los productos médicos deben ser seguros la seguridad no significa cero riesgos, todos los productos están asociados con un nivel de riesgo. Un producto biológico seguro es aquel que tiene un riesgo razonable dado la condición del paciente, la magnitud del riesgo esperado y las alternativas viables. La elección de utilizar un producto biológico involucra un balance entre los beneficios ganados y el riesgo potencial, por tanto el CBER está comprometido con la aprobación de productos en los cuales se maximicen los beneficios y se minimicen los riesgos para los pacientes.

Así también el CBER está comprometido a proveer información al público, profesionales de la salud, medios y fabricantes acerca de los productos que el mismo regula a través de las páginas Web de Biológicos.

El CBER continúa monitoreando la seguridad y estabilidad de los productos biológicos que han sido aprobados. Los fabricantes deben reportar ciertos problemas a la FDA mediante su sistema de reporte de desviaciones y corregir en los plazos establecidos, el CBER alienta al público para reportar problemas con las vacunas al sistema de monitoreo de Eventos Adversos. (VAERS).

También realiza inspecciones a los fabricantes antes y después de la aprobación de los productos. El propósito de estas inspecciones es evaluar que los productos biológicos se fabrican en cumplimiento con las leyes y regulaciones y asistir en la identificación de los cambios necesarios para asegurar la calidad de las vacunas.

El CBER además inspecciona los sitios en donde se llevan a cabo estudios clínicos y asegurar que la información que se somete a la agencia es certera. (15)

Figura No.4 Organigrama del CBER



Visión y Misión del CBER

Visión: El Centro de Evaluación de Biológicos e Investigación (CBER) utiliza la Ciencia y expertise Regulatorio para:

- Proteger y mejorar la salud pública e individual en los Estados Unidos y cuando sea globalmente.
- Facilitar el desarrollo, aprobación y el acceso a productos seguros y efectivos, promoviendo nuevas tecnologías y
- Fortalecer el CBER como una organización regulatoria para biológicos

Misión: Para asegurar la pureza, potencia y efectividad de productos biológicos incluyendo vacunas, sangre sus derivados, células, tejidos y terapia génica para prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades humanas, condiciones o heridas, a través de su misión el CBER ayuda a defender al público contra amenazas o enfermedades infecciosas emergentes y bioterrorismo.

El CBER es un Centro dentro de la FDA en donde aplican los siguientes principios:

- Desarrollo, mantenimiento y soporte de un equipo de trabajo de alta calidad.
- Asegurar el cumplimiento con las leyes y regulaciones a través de la revisión, educación, vigilancia y
- Conducir la investigación como un elemento esencial de la toma de decisiones basadas en la ciencia.

El CBER cuenta con un Ombudsman el cual es responsable de investigar y actuar sobre las quejas recibidas relacionadas con los procesos regulatorios de revisión es además responsable del mantenimiento de un proceso efectivo y en general responde a los problemas a productos afectados bajo la jurisdicción del CBER que no han sido resueltos a través de otras instancias, también colecta y analiza información de dentro y fuera del Centro para medir la efectividad de programas para identificar deficiencias en esos programas y para asegurar que la política del CBER es justamente aplicada en el Centro.(15)

6.3. ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL Y ATRIBUCIONES DE LA AUTORIDAD REGULATORIA EN LA UNION EUROPEA (EMEA).

La Agencia Europea de Medicamentos es una agencia descentralizada de la Unión Europea localizada en Londres, es responsable de la evaluación científica de medicamentos desarrollados por compañías farmacéuticas para ser utilizados en la Unión Europea.

La EMEA es responsable de la evaluación científica para otorgar autorización de venta de medicamentos de uso humano y veterinario,

La Agencia monitorea constantemente la seguridad de los medicamentos a través de su red de farmacovigilancia y toma acciones apropiadas si los reportes de reacciones adversas de algún medicamento sugieren que el balance riesgo-beneficio de un medicamento ha cambiado, desde que este ha sido autorizado. Para medicamentos veterinarios, la Agencia tiene la responsabilidad de establecer límites de seguridad para residuos de medicamentos en alimentos de origen animal. (9)

La EMEA además juega un papel estimulando la innovación e investigación en el sector farmacéutico, proporciona asesoría científica a compañías para el desarrollo de nuevos medicamentos, publica guías sobre la calidad, seguridad y eficacia. Tiene una oficina dedicada a asistencia especial a empresas pequeñas y medianas, y representantes del comité para productos médicos para uso humano, el Comité para productos médicos para uso veterinario, El Comité de medicamentos Huérfanos, el Comité de medicamentos herbolarios, El comité de productos pediátricos y el Comité de Terapias Avanzadas.

Cuenta con una red de más de 4500 expertos europeos que sirven como miembros de los comités de la Agencia trabajando en grupos de asesoría, formados en la Agencia.

Esta agencia es considerada el centro de la red de Medicinas Europeas que comprende más de 40 autoridades nacionales competentes en 30 países, la Comisión Europea, El parlamento Europeo y un número de otras agencias descentralizadas. La Agencia trabaja cercanamente con las otras compañías para construir el sistema mejor para Europa y proteger la salud de los ciudadanos.

Con la continua globalización del sector farmacéutico la Agencia trabaja con otras agencias alrededor del mundo incluyendo la Organización Mundial de la Salud y otras Autoridades Regulatorias no Europeas, continuamente está involucrada en un amplio rango de actividades cooperativas con sus compañeros internacionales para intercambiar experiencias y desarrollo de buenas prácticas en el campo regulatorio.(9)

La EMEA se involucra en procedimientos relacionados a medicinas que son aprobadas o bajo consideración por Miembros del Estado en los procedimientos de autorización centralizados y es liderado por un Director y tiene una secretaria de aproximadamente 530 empleados. (9)

Ámbito de Operación:

Medicamentos de uso humano y veterinario, productos biológicos y plantas medicinales, protección al paciente.

Cuenta con 6 comités científicos compuestos de miembros de todos los estados de la Unión Europea EU y EEA-EFTA, algunos incluyendo pacientes y doctores

1. Comité para medicamentos de Uso Humano (CHMP) (Grupos de trabajo para Biológicos (BWP) y Vacunas (VWP))
2. Comité para Medicamentos de uso veterinario. (CVMP).
3. Comité para medicamentos Huérfanos (COMP)
4. Comité para Medicamentos Herbolarios (HMPC).
5. Comité para medicamentos Pediátricos. (PDCO)
6. Comité para terapias avanzadas. (CAT)

El Comité para medicamentos de Uso Humano (CHMP) cuenta con un grupo de trabajo para Biológicos (BWP) y un grupo de trabajo para vacunas Vacunas (VWP).

El grupo de trabajo para vacunas realiza las siguientes actividades.

- ✓ La preparación, revisión y actualización de las guías en conjunción con otros grupos de trabajo para asegurar que los temas específicos de vacunas sean completamente cubiertos
- ✓ Soporta la evaluación del dossier para otorgar las nuevas autorizaciones de vacunas y todas las observaciones post comercialización como cualquier variación.
- ✓ Provee asesoría científica sobre los productos en general, relacionada con los aspectos farmacéuticos y biológicos de las vacunas así como el desarrollo y uso clínico de las vacunas en niños y adultos.

- ✓ Trabaja en cooperación con las partes interesadas tales como organizaciones, la industria farmacéutica, organizaciones académicas y organizaciones de pacientes.
- ✓ Trabaja en cooperación con otras partes en temas específicos de vacunas como la Comisión Europea y los Laboratorios de Control Oficiales.
- ✓ Otorgan apoyo a través del CHMP a la Comisión Europea, en temas relacionados con vacunas.
- ✓ Trabaja en cooperación con organismos internacionales como la OMS en temas específicos de vacunas.
- ✓ Apoya al CHMP para la coordinación de grupos de reconocimiento mutuo y procedimientos descentralizados para vacunas que están en desarrollo.
- ✓ Da entrenamiento sobre la calidad de ensayos clínicos y preclínicos de vacunas.
- ✓ Contribuye a la organización de grupos de trabajo y entrenamiento de vacunas.
- ✓ A petición del CHMP es el encargado de formar grupos de trabajo en tiempos de crisis para tomar decisiones relacionadas con el objetivos de intercambiar información al nivel europeo y responder al público a tiempo, por ejemplo con relación a la vacuna de influenza pandémica, vacunas para enfermedades emergentes o re emergentes (incluyendo contra patógenos usados en bioterrorismo) y otros temas de salud pública.
- ✓ Apoya la conducta de las vacunas en estudios epidemiológicos en colaboración con instituciones de salud pública.
- ✓ Apoya la implementación de iniciativas de identificación de estándares de vacuna para asegurar una efectiva farmacovigilancia y facilitar las investigaciones epidemiológicas.
- ✓ Monitorea el desarrollo de tecnología para la creación de nuevas vacunas y adyuvantes.
- ✓ Monitoreo y provisión del desarrollo de nuevas vacunas monitoreando y promoviendo la armonización de los esquemas de inmunización.
- ✓ Implementa Normas y Procedimientos para programas de trabajo.
- ✓ Composición y Reglas de Participación.

El grupo de trabajo de vacunas está constituido por un grupo de expertos seleccionado de acuerdo al *expertise*. Estos expertos deben pertenecer a departamentos dedicados a vacunas o biológicos de las autoridades competentes o de otras instituciones nacionales que tengan experiencia en calidad, seguridad y eficacia de vacunas.

El grupo de trabajo debe cubrir preferentemente áreas como:

- Microbiología
- Biología Molecular
- Biotecnología

- Inmunología.
- Virología.
- Toxicología.
- Vacunología.
- Pediatría.
- Enfermedades Infecciosas emergentes
- Epidemiología.
- Vigilancia fase IV
- Vacunas contra Bioterrorismo.
- Liberación de lotes (Procedimiento OMCL) (9)

El grupo debe estar formado por doce expertos identificados por el CHMP por su expertise científico específico y/o experiencia regulatoria.

La Unión Europea cuenta con un sistema regulatorio maduro que incluye la autorización para comercialización, liberación de lotes y vigilancia post comercialización para biológicos, incluidas las vacunas. Fortalecido con el NIBSC, El MHRA, en el Reino Unido y otras Organizaciones incluidas la EMEA y el EDQM. El NIBSC envía a sus expertos a los grupos de trabajo de la EMEA para propósitos de otorgamiento de licencias en coordinación con el CHMP y el EDQM para grupos de expertos de sustancias Biológicas, Hemoderivados, Sueros y Vacunas. Estos grupos de expertos, asesora sobre la redacción de guías y monografías para la Farmacopea Europea la cual tiene un estatus legal en Europa y es extensivamente usada en todo el mundo. La liberación de lotes de vacunas es además altamente coordinada en Europa, organizadas por el EDQM a través de una red de Laboratorios OMCL s, la cual tiene representación en todos los países miembros de la Unión Europea y los países asociados. El NIBSC es el representante en el Reino Unido en la Red de OMCL para el control de Biológicos. (16)

Figura No. 5. Organigrama de la EMEA (9)



6.4. ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL Y ATRIBUCIONES DE LA AUTORIDAD REGULATORIA MEXICANA (COFEPRIS).

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios es un órgano administrativo desconcentrado de la Secretaría de Salud, con autonomía técnica, administrativa y operativa, que tiene a su cargo el ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitarios.

Para el cumplimiento de sus objetivos, la Comisión Federal tiene a su cargo las siguientes atribuciones:

I. Ejercer la regulación, control, vigilancia y fomento sanitarios, que en términos de las disposiciones aplicables corresponden a la Secretaría en materia de:

- a. Establecimientos: de salud, de disposición de órganos, tejidos, células de seres humanos y sus componentes, de disposición de sangre y los demás establecimientos.
- b. medicamentos, remedios herbolarios y otros insumos para la salud;
- c. alimentos y suplementos alimenticios;
- d. bebidas alcohólicas y bebidas no alcohólicas;
- e. productos de perfumería, belleza y aseo;
- f. tabaco;
- g. plaguicidas y fertilizantes;
- h. nutrientes vegetales;
- i. sustancias tóxicas o peligrosas para la salud;
- j. químicos esenciales, precursores químicos, estupefacientes y psicotrópicos;
- k. productos biotecnológicos;
- l. materias primas y aditivos que intervengan en la elaboración de los productos señalados en las fracciones b) a k) anteriores, así como los establecimientos dedicados al proceso o almacenamiento de éstos;
- m. fuentes de radiación ionizante para uso médico;
- n. efectos nocivos de los factores ambientales en la salud humana;
- ñ. Salud ocupacional;
- o. Saneamiento básico;
- p. Importaciones y exportaciones de los productos.
- q. Publicidad y promoción de las actividades, productos y servicios a que se refiere la Ley y demás disposiciones aplicables;
- r. Sanidad internacional, salvo en las materias exceptuadas por la Ley, y

s. En general, los requisitos de condición sanitaria que deben cubrir los procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades relacionados con las materias anteriormente descritas, en los términos de la Ley y demás disposiciones aplicables;

II. Elaborar y emitir, en coordinación con otras autoridades competentes en los casos que proceda, las normas oficiales mexicanas. (17)

III. Conducir el sistema federal sanitario, en coordinación con los gobiernos de los estados y del Distrito Federal;

IV. Coordinar las acciones para la prestación de los Servicios de Salud a la Comunidad en materia de su competencia, por parte de los gobiernos de los estados y del Distrito Federal, así como para el destino de los recursos previstos para tal efecto en el Fondo de Aportaciones para los Servicios de Salud a la Comunidad, de conformidad con las disposiciones aplicables y en términos de los acuerdos de colaboración y coordinación;

V. Identificar, analizar, evaluar, regular, controlar, fomentar y difundir las condiciones y requisitos para la prevención y manejo de los riesgos sanitarios;

VI. Expedir certificados oficiales de la condición sanitaria de procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades relacionadas con las materias de su competencia;

VII. Emitir, prorrogar o revocar las autorizaciones sanitarias (Registros Sanitarios de Medicamentos y Licencias Sanitarias de Establecimientos en las materias de su competencia, así como ejercer aquellos actos de autoridad que para la regulación, control y fomento sanitarios.

VIII. Operar los servicios de sanidad internacional que la Ley y sus reglamentos le confieren a la Secretaría de Salud, con excepción de lo relativo a las personas;

IX. Aplicar estrategias de investigación, evaluación y seguimiento de riesgos sanitarios, conjuntamente o en coadyuvancia con otras autoridades competentes;

X. Imponer sanciones administrativas por el incumplimiento de disposiciones de la Ley, sus reglamentos y demás ordenamientos aplicables, así como determinar medidas de seguridad, preventivas y correctivas, en el ámbito de su competencia.

XI. Ejercer las acciones de control, regulación y fomento sanitario correspondientes, para prevenir y reducir los riesgos sanitarios derivados de la exposición de la población a factores químicos, físicos y biológicos.

XII. Participar, en coordinación con las unidades administrativas correspondientes de la Secretaría, en la instrumentación de las acciones de prevención y control de enfermedades, así como de vigilancia epidemiológica, cuando éstas se relacionen con los riesgos sanitarios derivados de los procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades.(17)

La COFEPRIS está integrada por:

- Un comisionado Federal.
- Una Secretaría Técnica.
- Un Centro Integral de Servicios y
- 6 Comisiones:

Comisión de Autorización Sanitaria.

Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura.

Comisión de evidencia y Manejo de Riesgos

Comisión de Fomento Sanitario.

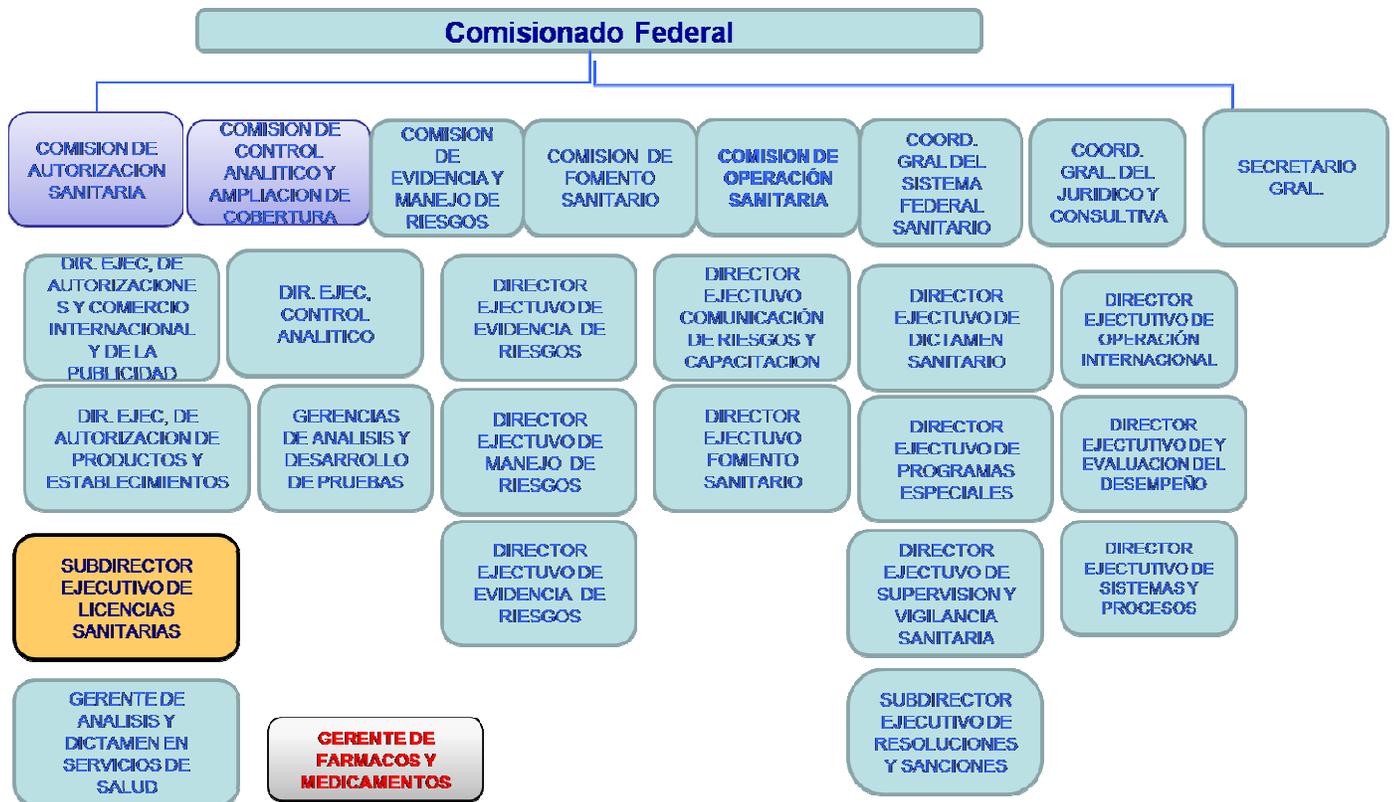
Comisión de Operación Sanitaria y

Una Coordinación General del Sistema Federal Sanitario, una Coordinación General Jurídica Consultiva (22)

Ámbito de Acción:

Control sanitario de establecimientos de salud, factores ambientales sobre la salud del hombre, salud ocupacional, saneamiento básico, control sanitario de productos y servicios, establecimientos dedicados a la fabricación de medicamentos, control sanitario de dispositivos médicos, control sanitario de publicidad, control sanitario de alimentos. (12)

Fig. No. 6. Organigrama de la COFEPRIS (12)



Atribuciones de las Comisiones que tienen relación con la autorización de vacunas.

Comisión de Autorización Sanitaria. (CAS)

Esta Comisión es la encargada de otorgar las autorizaciones Sanitarias a Medicamentos (incluidas las vacunas) y diferentes establecimientos como los dedicados a la Fabricación y Distribución de medicamentos para uso Humano y a unidades de verificación, organismos de certificación, centros de investigación y organizaciones nacionales e internacionales del área de la salud, laboratorios y demás establecimientos que funjan como terceros autorizados. (11)

Es la encargada de autorizar, revocar y prorrogar Registros y Licencias Sanitarias, en el área de investigación clínica, evalúa y autoriza proyectos para el empleo de medicamentos, materiales, aparatos, procedimientos o actividades experimentales en seres humanos con fines de investigación científica, respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para probar su eficacia preventiva, terapéutica o rehabilitadora, los cuales son necesarios para la realización de ensayos clínicos indispensables para la conformación de los expedientes de solicitudes de Registro Sanitario de Medicamentos (11)

Expide certificados oficiales de condición sanitaria.

Participa en la elaboración del cuadro básico y catálogo de Insumos del Sector Salud.

Con relación a la autorización de vacunas, la CAS: participa activamente en la recepción y evaluación de las solicitudes de Registro Sanitario y solicitudes de Permisos de Importación y Permisos para Venta Y Distribución de todos y cada uno de los lotes de vacunas que se comercializan en el país, ya sea que hayan sido analizados por la CCAYAC o liberados mediante procedimiento simplificado. (11)

La Comisión de Operación Sanitaria (COS).

La COS define, las políticas y procedimientos a que se sujetarán las autoridades sanitarias del país para el control sanitario, supervisa el control sanitario. Es la encargada de realizar visitas de evaluación, verificación y supervisión de establecimientos y emitir el dictamen correspondiente, realizando evaluaciones, verificaciones y supervisiones sanitarias, tiene la autoridad para emitir dictámenes y realizar, el procedimiento respectivo por el incumplimiento de las disposiciones de Ley. (11)

Realiza visitas sanitarias con motivo de verificar el Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación en los establecimientos dedicados a la fabricación de Medicamentos de uso Humano tanto Nacionales como Extranjeros entre los que se encuentran las vacunas.

Tiene la facultad de aplicar las medidas de seguridad y las sanciones que procedan y vigila su cumplimiento. (11)

Ejerce el control sanitario, de los productos que pretendan ingresar o ingresen al territorio nacional, así como de los establecimientos de otros países que los procesen a través del personal que se encuentra establecido en Aduanas.

En el caso de la liberación de vacunas en México, la COS participa activamente con los fabricantes e importadores de vacuna realizando las visitas de verificación de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación de los establecimientos dedicados a la fabricación y distribución de vacunas en el país y en el extranjero.(11)

Derivado de la solicitud de los fabricantes o importadores para obtener un Permiso para Venta y Distribución de Vacunas (liberación de lote) personal de la COS se presenta en los establecimientos con el objeto de: obtener información de las condiciones sanitarias del establecimiento, del producto y de su transporte (en caso de ser productos importados), retirar el aseguramiento preventivo que se coloca a los productos importados en aduana, identificar deficiencias y anomalías sanitarias, verificar documentación legal, técnica, mantenimiento de la Red de Frio y toma de muestras para enviar a análisis.(11)

La Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (Laboratorio Analítico de Calidad).

La CCAYAC se encarga de establecer los lineamientos, criterios y procedimientos de operación aplicables al control analítico de las vacunas que se producen e importan en el país, apoya la instrumentación de acciones en materia de vigilancia sanitaria, regulación y en su caso, vigilancia epidemiológica; así como de las encaminadas a la evaluación y seguimiento de eventos adversos asociados con el uso de medicamentos y productos biológicos entre los que se encuentran las vacunas. (11)

Participa en la protección a la salud de la población durante las contingencias, accidentes o emergencias en las materias competencia de la Comisión Federal.

Se encarga de definir los criterios y lineamientos para el control de la calidad sanitaria y para la liberación y uso de vacunas en todo el país.

La CCAYAC es un centro de referencia nacional, es el órgano rector de los laboratorios estatales de Salud Pública en todo el país en total 32 uno por cada estado, los cuales constituyen la ampliación de cobertura, también coordina las actividades de capacitación e investigación de laboratorios y unidades de verificación a terceros autorizados. (11)

El procedimiento que realiza la CCAYAC para análisis de vacunas inicia cuando el fabricante o importador hace de conocimiento sus programas de fabricación y/o adquisición de productos para que la CCAYAC calendarice los análisis de acuerdo a los tiempos en que el producto está listo para enviar a análisis, por lo que derivado de la visita de verificación y muestreo de los productos realizada por la COS el propietario del producto, remite las

muestras a análisis, la CCAYAC realiza los análisis e informa a la CAS los resultados de los análisis para que esta última evalúe los resultados obtenidos y emita al proveedor un dictamen de liberación o rechazo de la vacuna.(11)

Comisión de Evidencia de Riesgos. (CER)

Esta Comisión identifica y evalúa los riesgos a la salud en materia medicamentos, remedios herbolarios y otros insumos para la salud, entre otros, productos biotecnológicos, materias primas y productos que se utilicen en la elaboración de los mencionados, así como establecimientos dedicados al almacenamiento de estos, coordinar técnicamente la elaboración de las normas oficiales mexicanas.

Establece las políticas, procedimientos y criterios a que se sujetarán las autoridades sanitarias del país para el análisis y manejo de riesgos sanitarios, (11)

Establecer los métodos, parámetros y criterios para determinar la exposición a riesgos sanitarios de los diversos grupos poblacionales, y apoyar a la Comisión de Fomento Sanitario en la determinación de las oportunidades para reducir la exposición a los riesgos sanitarios en los grupos poblacionales vulnerables y para proponer su protección específica como por ejemplo la aplicación de vacunas.

Establece, en coordinación con la Comisión de Operación Sanitaria, los lineamientos para el diagnóstico de la situación sanitaria nacional, ya sea en condiciones ordinarias o situaciones de emergencia (por ejemplo brotes epidémicos) (11)

Colabora con la Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (Laboratorio Analítico de Control de Calidad), en la formulación de la propuesta de los criterios, métodos y procedimientos de laboratorio aplicables al muestreo, transporte, recepción y procesamiento de productos y resultados susceptibles de control analítico.

Propone los criterios para la elaboración y coordina las acciones para mantener actualizada la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), los acuerdos y catálogos básicos de sustancias químicas, tóxicas o peligrosas, plaguicidas, productos farmacéuticos y productos médicos. En este ámbito, es importante mencionar que México cuenta con una Farmacopea que estipula los métodos generales de análisis y los requisitos sobre identidad, pureza y calidad de los fármacos, aditivos, medicamentos, productos biológicos (vacunas) y demás insumos para la Salud, La FEUM trabaja con una Comisión Permanente formada por un Consejo Técnico conformado por profesionistas especializados en áreas específicas de diversas disciplinas de las ciencias farmacéuticas provenientes de la industria privada a través de sus asociaciones civiles, así como de los sistemas locales e instituciones de educación superior y miembros de las academias, colegios y asociaciones coadyuvando con la Salud Pública junto con la industria Mexicana.(11)

Opera los instrumentos programáticos en materia del programa permanente de farmacovigilancia la cual es encargada del proceso de vacunovigilancia, trabajando de la mano con el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA) que es un órgano administrativo de la Secretaría de Salud que establece, difunde y evalúa las políticas nacionales, estrategias, lineamientos y procedimientos sobre atención a la salud de la Infancia y Adolescencia incluyendo lo relativo a la vacunación de toda la población residente del país.(18)

Tabla No. 4 Cumplimiento de Atribuciones, Facultades y Características del Personal de las Tres Autoridades Regulatoria según lo sugerido por la OMS.

	AUTORIDAD REGULATIVA/REQUISITO SEGÚN LA OMS	FDA	EMEA	COFEPRIS
ATRIBUCIONES Y FACULTADES	ATRIBUCIONES ESTABLECIDAS EN LA LEGISLACION Y REGLAMENTOS COMPLEMENTARIOS	SI El Acta de Alimentos y Medicamentos	SI	SI
	FACULTADA PARA OTORGAMIENTO DE LICENCIAS (DE PRODUCTO Y ESTABLECIMIENTOS)	SI	SI	SI a través de la CAS
	FACULTADA PARA CONCEDER, MODIFICAR, SUSPENDER O RETIRAR LICENCIAS PARA VACUNAS Y OTROS PRODUCTOS BIOLÓGICOS BASÁNDOSE EN CRITERIOS DE INOCUIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA	SI a través del CBER	SI	SI a través de la CAS
	FACULTADA PARA SUPERVISAR DE FORMA SOSTENIDA LA CALIDAD DE LAS VACUNAS QUE SE UTILIZARÁN EN EL PAÍS	SI	SI	SI mediante la COS, la CCAYAC y la CAS
PERSONAL	EL PERSONAL CUENTA CON CONOCIMIENTOS TEÓRICOS ESPECÍFICOS EN MATERIA DE VACUNAS	SI los miembros del CBER	SI los miembros del VWP	NO*
	CUENTA CON UN COMITÉ DE EXPERTOS EN VACUNAS	SI EL CBER	SI EL VWP	NO*

*La COFEPRIS es una Agencia regulatoria de reciente fundación, se fortalece a través de la comunicación y colaboración con Diferentes organismos como la Comisión permanente de la FEUM que a través de su Comité de Expertos de Productos Biológicos apoya las decisiones de la COFEPRIS en materia de vacunas y también cuenta con el Comité de Moléculas Nuevas que cuenta con expertos invitados para la toma de decisiones sobre el otorgamiento de Registros Sanitarios, sin embargo no cuenta con proceso exclusivos para vacunas en rubros de registro, evaluación y liberación publicados.

6.5. OTORGAMIENTO DE REGISTRO O LICENCIA SANITARIA PARA VACUNAS.

6.5. NORMATIVIDAD APLICADA PARA EL OTORGAMIENTO DE REGISTRO O LICENCIA SANITARIOS DE VACUNAS

Para la autorización de comercialización (registro) de productos, la OMS indica que una Autoridad Regulatoria debe realizar las siguientes actividades:

1. Evaluación de solicitudes de autorización de comercialización (registro) de nuevos productos.
2. Suspensión o retirada del permiso de comercialización (registro)
3. Evaluación de solicitudes de modificación.
4. Renovación del permiso de comercialización (registro)

La Agencia Regulatoria debe contar con un Comité de evaluación de fármacos, que puede ser un Comité con conocimientos apropiados.

1. Para la evaluación de solicitudes de autorización de comercialización (registro) de nuevos productos la Agencia Regulatoria tiene las siguientes opciones:
 - a) Hacer su propia evaluación de la documentación presentada en relación con la calidad, la inocuidad, la eficacia y la información sobre el producto contenida en el expediente presentado por el solicitante. Esto deberá hacerse siempre para los productos fabricados en el país.
 - b) Basarse en los protocolos de evaluación de la Agencia Regulatoria de otros países para adoptar sus propias decisiones sobre las solicitudes.
 - c) Apoyarse en las decisiones adoptadas por las Agencias Regulatorias de otros países. En el caso de los productos importados, una posibilidad sería aplicar el Sistema OMS de certificación de calidad de productos farmacéuticos objeto de comercio internacional. En ese caso, la Agencia Reguladora deberá exigir que los solicitantes presenten un Certificado de Producto Farmacéutico emitido por la Agencia Reguladora del país de origen que contiene la información sobre el producto aprobada por la Agencia y si el fabricante es objeto de inspecciones y aplica las directrices de la OMS en materia de BPF's.(2)
2. La suspensión o retiro del permiso de comercialización (registro) debe ocurrir cuando: aparece información nueva sobre el producto (reacciones adversas nuevas y graves), o en el caso de incumplimiento de las condiciones de registro, por ejemplo que no se cumplan con las especificaciones de calidad o se encuentran modificaciones en la composición, además de la capacidad de retirar los productos deficientes del mercado.

3. Evaluación de las solicitudes de modificación de los productos registrados como cambios en las especificaciones sobre la calidad, en la composición o en el proceso o lugar de fabricación.
4. Renovación del permiso de comercialización (registro) al cumplirse la fecha límite del periodo de registro. Muchos países tienen un periodo de registro limitado, por lo general de cinco años. Al final de este periodo, es preciso presentar una solicitud de renovación de registro con o sin documentación suplementaria sobre el producto si el fabricante o el importador desean mantener el producto en el mercado (2)

6.5.1. NORMATIVIDAD APLICADA POR LA FDA PARA EL REGISTRO O LICENCIA DE VACUNAS.

La FDA en su página Web proporciona la siguiente información sobre el proceso de autorización de licencias para productos biológicos o el BLA (Biologics License Applications) realizado por el CBER.

La solicitud de Licencia de Biológicos (BLA) es una solicitud de permiso para la introducción de un producto biológico en el comercio interestatal. El BLA es regulado bajo el CFR 21 600-680. Un BLA es sometido por una representante legal o una entidad que es contratada en la empresa quien toma la responsabilidad para cumplir con los estándares para el producto y el establecimiento.

De manera general, la forma 356h menciona los requerimientos para un BLA que incluyen:

- Información del Solicitante.
- Información de la Fabricación del Producto.
- Estudios Preclínicos.
- Estudios Clínicos
- Etiquetado.

Revisando el CFR 21 600-680 se detalla la información de la siguiente manera:

En el título 21 sobre alimentos y medicamentos. Capítulo I FDA. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Subcapítulo F parte 601, referente a Biológicos describe los requisitos necesarios para la licencia de Biológicos, como se indica a continuación. (19)

Subapartado A. Consideraciones Generales.

601.2 Solicitudes para licencias de biológicos, procedimientos de llenado.

a) General: Para obtener una licencia de biológicos bajo la sección 351 del servicio público para todos los productos biológicos, el productor debe someter una solicitud al Director del Centro para Evaluación e Investigación y los datos obtenidos de los estudios no clínicos y clínicos los cuales demuestren que el producto cumple con los requerimientos de seguridad, pureza y potencia con respecto a cada estudio de laboratorio no clínico y una declaración de que el estudio fue conducido de acuerdo a los requerimientos recomendados, una declaración respecto a cada investigación clínica que involucre sujetos humanos, contenido en la solicitud y que fue conducida de acuerdo a los requerimientos de consentimiento informado. Una descripción completa de los métodos de fabricación, datos sobre el establecimiento de la estabilidad del producto a través de un periodo de

tiempo, muestras representativas del producto para introducción en el comercio interestatal, resúmenes de los resultados de las pruebas realizadas en los lotes, representados por las muestras de etiquetas, empaques y contenedores y si es aplicable la guía medica requerida, propuesta para el uso del producto y el domicilio de cada locación involucrada en la fabricación del producto biológico debe ser contenida en la solicitud de licencia.

El solicitante debe además incluir una certificación financiera o declaraciones para las investigaciones clínicas.
(19)

La FDA considera una solicitud para licencia de biológicos completa, hasta que cuenta con toda la información pertinente.

Cartas de respuesta al solicitante:

Carta completa de respuesta. La FDA enviará una carta si la agencia determina que no aprueba la licencia de biológicos, en donde puede explicar:

1. Descripción de deficiencias específicas .Se describirán todas las deficiencias que la agencia ha identificado.

(2) Datos inadecuados. Si la FDA así lo determina después de la solicitud de licencia, que los datos entregados son inadecuados para soportar la aprobación, la agencia podría emitir una carta para conducir inspecciones requeridas, probar lotes de productos y revisar el etiquetado del producto.

(3) Recomendación de acciones para aprobación: Cuando sea posible la carta emitida recomendará acciones que el solicitante puede tomar para modificar su solicitud de licencia o suplemento en condición para ser aprobados.

Acciones tomadas por los solicitantes: Después de recibir la carta el solicitante debe tomar las siguientes acciones:

1. Resometimiento. Vuelve a someter la solicitud, soportando las
2. Retiro de la aplicación. Una decisión de retirar la aplicación sin perjuicio a un subsecuente sometimiento.
3. Fracaso. La FDA puede considerar que una solicitud fracasa al resometimiento o retiro, con un año después de emitir la carta puede solicitar retirar la solicitud hasta que el solicitante ha requerido una extensión de tiempo en el cual puede resometer su solicitud.
4. La FDA concede una extensión de tiempo.

Si la FDA considera importante un solicitante fracasa tendrá 30 días después de la fecha de notificación para explicar porque la solicitud no debe ser retirada y solicitar una extensión de tiempo para resometer la solicitud.

La FDA concederá una extensión razonable. Si el solicitante no responde a la notificación en los 30 días concedidos, la solicitud será considerada para ser retirada.(3) (19)

Proceso de revisión.

El CBER aplica un proceso de revisión regulatoria que va desde el descubrimiento de la vacuna hasta la aplicación y postcomercialización, el cual se denomina proceso de Revisión administrativo, el cual se basa en una infraestructura administrativa sólida.

Existen diferentes equipos revisores cada uno cuenta con un jefe que coordina la revisión de los trámites sometidos de acuerdo con las políticas, procedimientos y regulaciones del CBER y es un facilitador para el proceso de revisión.

El desarrollo de productos Biológicos consiste en cuatro fases: pre-sometimiento, investigacional, aplicación/comercialización y postcomercialización.

El proceso de revisión esta diseñado para hacer más eficiente la revisión de todos los procedimientos regulatorios en cada una de las fases de desarrollo.

El proceso inicia con el sometimiento de un dossier de Nuevo medicamento en Investigación IND (Investigational New Drug) ó un dossier para Licencia de un Biológico (BLA: Biologicals License Application). El proceso de revisión interno del CBER inicia con un la revisión del contenido científico y cumplimiento con la regulación. Se selecciona un equipo revisor y también participan miembros del equipo regulatorio, los cuales se seleccionan de acuerdo a su expertise con el tipo de producto y el método de fabricación, estos equipos revisan y evalúan para hacer las recomendaciones apropiadas y facilitar la aprobación de productos biológicos seguros y efectivos.

Esta revisión incluye la evaluación de información química, de fabricación y control, instalaciones, equipo, datos clínicos, pre clínicos, seguridad, eficacia, farmacología y toxicología, conveniencia del diseño de los ensayos clínicos y el análisis de los datos clínicos derivado de los ensayos, además se revisa el cumplimiento con la regulación en todas las fases del desarrollo incluyendo la postcomercialización.

El CBER, además realiza investigaciones en las áreas de estadística y análisis epidemiológico, diseño de ensayos clínicos y temas específicos de cada producto y contribuye a la política de desarrollo. La vigilancia se realiza para asegurar que no se encuentre comprometida la seguridad de los productos biológicos.

Los patrocinadores deben solicitar una reunión con los miembros del CBER para discutir y revisar los planes de desarrollo clínico de su producto, las reuniones pueden ser presenciales o por teleconferencia y son frecuentemente utilizadas para la resolución de dudas que ocurren durante el curso de la investigación.

La FDA convoca a las reuniones para apoyar a la evaluación de la vacuna y en la solución de problemas científicos concernientes al producto, el objetivo general de las reuniones es que sean libres, completas y de comunicación abierta a preguntas científicas o médicas que puedan ocurrir durante la investigación clínica. (3)

Los acuerdos de las reuniones deben ser plasmados en minutas oficiales de la reunión que deben ser tomadas por la FDA y entregadas al patrocinador y estas sirven como un record permanente de todos los acuerdos alcanzados.

Estas reuniones son particularmente importantes para los nuevos patrocinadores y para productos que incorporan nuevas características , también se realizan otro tipo de reuniones para puntos críticos como por ejemplo la finalización de la fase 2 la cual tiene el propósito es asegurar que los datos de seguridad e inmunogenicidad son suficientes para avanzar a la fase 3 y para evaluar el plan y protocolos de la fase 3 e identificar alguna información necesaria para soportar la aplicación de comercialización para uso bajo la investigación.

Aunque la reunión del final de la fase 2 esta diseñada primariamente para los registros de moléculas nuevas como para nuevas vacunas (Incluyendo la combinación de 2 ó más vacunas ya existentes) o nuevas indicaciones para vacunas que ya existen en el mercado, los patrocinadores que tengan una IND pueden solicitar una cita. (3)

Otorgamiento de la licencia.

Cuando ya se completaron los estudios de una molécula nueva o están cercanos a terminar y los patrocinadores creen que su producto muestra ser seguro y efectivo para el fin al que fue creado, el patrocinador puede solicitar una licencia para fabricación y distribución comercial del producto, para entonces ya debe haber desarrollado técnicas exactas de producción y estandarizado el proceso de fabricación. (3)

Antes del sometimiento de una solicitud de BLA debe impulsarse una reunión con la agencia para discutir el plan de desarrollo del patrocinador.

La FDA considera que los retrasos asociados con la revisión del BLA pueden reducirse si se intercambia información sobre la propuesta del inicio de la comercialización, cuyo propósito es descubrir todos los problemas no resueltos e identificar aquellos estudios que el patrocinador debe aplicar adecuadamente y bien controlados para establecer la efectividad de su producto y estar al corriente con los revisores de la FDA con la información que será sometida para obtener el BLA (incluyendo la información técnica) para revisar los métodos estadísticos utilizados y discutir la mejor propuesta de la presentación y formato de los datos en la aplicación. El patrocinador debe iniciar los acuerdos con la división responsable par revisar el IND y llevar a cabo la reunión. (3)

Históricamente, son requeridas dos aplicaciones de licencia, una para el producto y otra para el establecimiento en donde el producto es fabricado. Sin embargo como resultado de la actualización de la FDA, solo es requerida la licencia del producto, ya que la autorización para el producto contiene información clínica y de fabricación detallada así como la información concerniente a instalaciones y equipo.

Para obtener una licencia de biológicos para una nueva vacuna bajo la sección 351 del PHS, el solicitante somete un BLA a la oficina de la dirección del CBER en la oficina de Investigación y revisión de Vacunas (OVR). Esta aplicación contiene datos no clínicos derivados de análisis de laboratorio y estudios clínicos que demuestran que el producto cumple con los requerimientos de seguridad, pureza y potencia.

La información que acompaña al BLA es la siguiente:

1. Organización y Personal.
2. Construcción e Instalaciones.
3. Equipo
4. Control de componentes contenedores y cierres.
5. Controles de proceso de Producción y Control.
6. Controles de empaque y etiquetado.
7. Almacenamiento y Distribución.
8. Controles de Laboratorio.
9. Records de mantenimiento.

Incluso requiere una descripción completa de los métodos de fabricación, datos de estabilidad, muestras representativas del producto para introducción comercial, resúmenes de los resultados de las pruebas realizadas en los lotes representativos, muestras de las etiquetas y del sistema contenedora cierre y e l domicilio de cada establecimiento involucrado en la fabricación del biológico incluido en el BLA. (3)

Con la finalidad de proporcionar al proveedor los comentarios más adecuados de la información encontrada en el BLA, así como la preparación del dossier el patrocinador debe someter la siguiente información al OVVR por lo menos con un mes de anticipación antes de la reunión.

1. Un resumen de los estudios clínicos que se realizarán.
2. Un formato que indique cómo está organizado el dossier incluyendo los métodos para la presentación de los datos.
3. Información del status de los estudios que se están llevando a cabo en ese momento.
4. Cualquier otra información para discusión en la reunión.

Una solicitud de licencia de Biológicos no es considerada como completa o aceptada por la agencia para revisión hasta que el CBER determina que ha recibido toda la información pertinente, en este sentido el CBER puede rechazar un BLA. Adicionalmente la planta de fabricación debe estar lista al mismo tiempo que se somete el BLA, también se requiere de una valoración del impacto ambiental.

Un comité interno del CBER realiza la revisión científica del BLA y los miembros de este comité son seleccionados tomando en cuenta su expertise, este proceso se lleva a cabo para cada BLA o cuando se realizan modificaciones significativas al BLA. (3)

Durante la revisión hay discusiones y correspondencia entre el patrocinador y el comité revisor del CBER en donde son revisados minuciosamente todos los datos de laboratorio y clínicos.

La aprobación de la licencia por el CBER está basada en revisiones de los datos sometidos por el patrocinador en donde indica que el producto es seguro y efectivo para el fin para el que fue creado.

Los estándares de seguridad y eficacia aplicados son flexibles, es decir se considera el riesgo beneficio de los productos biológicos. Los estándares y la regulación aplicados permiten un rango de seguridad y eficacia apropiadas.

Otros componentes de la revisión del BLA incluyen las etiquetas que describen las indicaciones para uso, contraindicaciones y posibles efectos adversos, protocolos para la fabricación y control de el número de lotes especificados para establecer la consistencia del proceso y resultados de pruebas confirmatorias con las muestras del CBER y las muestras del material en proceso o los contenedores del producto final y cumplimiento con las regulaciones existentes.

Durante la revisión de la FDA, se da un aviso al patrocinador sobre una Inspección pre aprobatoria de las instalaciones. Esta inspección esta diseñada como una revisión profunda de las instalaciones, registros, proceso de producción completo, métodos, equipo, procedimientos de control y personal.

Algunas de las ventajas de la visita in situ es que el fabricante en lugar de someter junto con el BLA la información referente a registros de limpieza, validación, datos de monitoreo para agua grado farmacéutico instalaciones y sistemas de soporte (por ejemplo vapor limpio, aire comprimido y otros sistemas relacionados) los puede revisar con el inspector en las propias instalaciones de una manera mas detallada (3)

La inspección se lleva a cabo en un tiempo considerado, debido al alcance amplio de la visita.

Si la licencia es negada seguida de la inspección, puede realizarse una reinspección después de asegurar que las condiciones por las que fue rechazada la primera inspección han sido corregidas.

Después de que el CBER revisa la información completa con el comité asesor (VRBPAC) y expertos, generalmente se hacen preguntas y comentarios sobre los datos de los ensayos clínicos que soportan la seguridad y eficacia en la población blanco. El Comité asesor es seriamente considerado por el CBER en su decisión para otorgar la licencia y en el desarrollo de las recomendaciones para uso que deben plasmarse en el inserto.

El Comité puede recomendar estudios adicionales para llevar a cabo antes o después de la aprobación. Una vez que el CBER determina que los datos y la información son satisfactorios, y soporta la seguridad y eficacia es otorgada la licencia al producto. (3) (15)

El tiempo de revisión estándar para un BLA inicial es de 10 meses, sin embargo, si la vacuna tiene un potencial de mejora o previene una enfermedad que compromete la vida de los pacientes se puede realizar un periodo de revisión de 6 meses mas. Al final del periodo de revisión, la FDA emite una carta de aprobación si todas las partes del dossier son satisfactorias, se emite la aprobación, sino el patrocinador debe responder al CBER formalmente tiene un periodo mas de 6 meses de revisión. (16)

Figura No. 7 Proceso de Revisión-Aprobación de la FDA-CBER para un BLA



6.5.2. NORMATIVIDAD APLICADA POR LA EMEA PARA EL REGISTRO DE VACUNAS.

En la Unión Europea, los medicamentos pueden ser autorizados utilizando el procedimiento centralizado o los procedimientos de autorización nacionales. La EMEA es responsable del otorgamiento de la autorización para comercialización a través de tres procedimientos: centralizado, descentralizado y reconocimiento mutuo

Una vez concedida la autorización de comercialización por la Comisión Europea el registro es válido en toda la Unión Europea y los estados de Islandia, Liechtenstein y Noruega. Esto permite que la autorización abarque un amplio mercado de medicamentos y que estos estén disponibles para los pacientes y personal de salud en todos los estados de la Unión Europea. El periodo de tiempo requerido para obtener la licencia o registro después del sometimiento abarca la evaluación que toma aproximadamente 210 días, al final de los cuales el Comité de Productos Médicos para Uso Humano (CHMP) emite una opinión científica sobre si el medicamento puede ser autorizado o no.

Esta opinión es transmitida a la Comisión Europea la cual es la última autoridad para conceder la autorización de comercialización 67 días después de recibir la opinión del CHMP. (9)

Todas las medicinas humanas derivadas de biotecnología y otros procesos de alta tecnología deben ser evaluadas por la agencia mediante el procedimiento centralizado. Lo mismo aplica a todas las medicinas terapéuticas avanzadas y productos médicos que contengan nuevas sustancias activas destinadas para tratamiento de VIH/SIDA, cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, autoinmunes, y otras disfunciones inmunes y enfermedades virales, así como todos los medicamentos huérfanos destinadas al tratamiento de enfermedades raras. (9).

Para medicamentos que no caen dentro de ninguna de las categorías mencionadas, las compañías pueden someter una explicación a la Agencia indicando que el medicamento es una sustancia nueva, que constituye un significativo terapéutico, una innovación científica o técnica o que es de interés para los pacientes de la Unión Europea.

Además los medicamentos genéricos, autorizados centralmente y las aplicaciones para ciertos productos de uso pediátrico pueden ser autorizados mediante esta vía.

Por lo que la agencia no evalúa todos los medicamentos que se encuentran actualmente en Europa. Para medicamentos que caen fuera del alcance del procedimiento centralizado, puede utilizarse el procedimiento descentralizado, el procedimiento de reconocimiento mutuo o procedimientos de autorización nacional, dependiendo del número de países en los cuales la autorización es solicitada. (9)

Para conocer que producto puede ser evaluado bajo el procedimiento centralizado las compañías deben someter a la agencia un escrito en donde indiquen que el producto se encuentra en una de las categorías descritas arriba.

Las compañías deben solicitar por escrito a la Agencia con aproximadamente 7 meses antes del sometimiento, al mismo tiempo, debe solicitarse la cita para la reunión de presometimiento. Es altamente recomendable aprovechen la oportunidad para obtener asesoría legal y regulatoria de la Agencia. (9)

El éxito de la reunión presometimiento y el uso de la guía disponible en el sitio web de la Agencia lo que permite que los usuarios sometan su información conforme los requerimientos legales y regulatorios, los cuales pueden ser validados rápidamente.

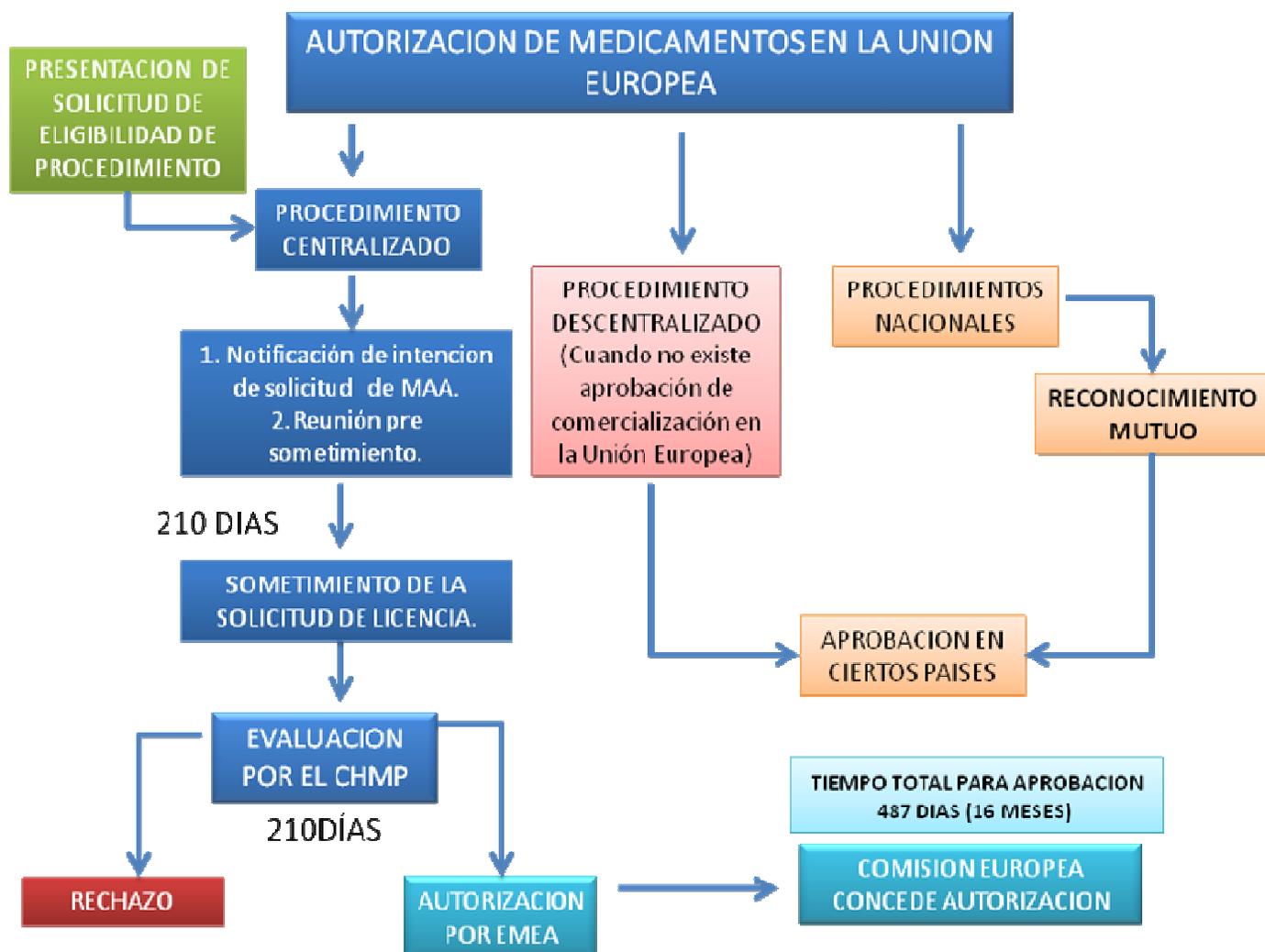
Las reuniones presometimiento además permiten a los usuarios para establecer contacto con el personal de la Agencia involucrado en la aplicación de este procedimiento.

La evaluación de los productos es realizada por el CHMP el cual está compuesto por personal de cada uno de los 27 estados miembros de la Unión Europea además de Islandia y la Unión Europea y más de 5 miembros adicionales que tengan un expertise áreas científicas particulares (9)

Para cada producto, el CHMP cita dos de sus miembros para dirigir y coordinar la evaluación, estos son el Presidente y el Vicepresidente.

La cita es iniciada siete meses antes del sometimiento de la aplicación seguido de la recepción de la carta de intención para someter y solicitar la asignación de presidentes. (9)

Fig. No. 8 Proceso de autorización de Medicamentos en la Unión Europea.



Existen también los procedimientos de autorización nacionales, en donde cada estado miembro de la Unión Europea tiene su propio procedimiento de autorización de medicamentos en su territorio para los medicamentos que están fuera del alcance de procedimiento centralizado. La información acerca de los procedimientos nacionales se encuentra normalmente en la página web de la autoridad nacional en el país de interés.

Existen dos rutas posibles para las compañías para la autorización de medicamentos en diferentes países simultáneamente. (9)

Procedimiento Descentralizado:

Utilizando este procedimiento las compañías pueden aplicar simultáneamente la autorización en más de un país de la unión europea de medicamentos que no han sido autorizados en ningún país y que no están dentro del alcance del procedimiento centralizado.

Procedimiento de Reconocimiento Mutuo.

En el procedimiento de reconocimiento mutuo, un medicamento es primeramente autorizado en uno de los países miembros de la unión europea, de acuerdo con los procedimientos nacionales de ese país. Seguido de esto, otras autorizaciones para comercialización pueden ser solicitadas de otros países de la UE en un procedimiento de reconocimiento mutuo.

La EMEA sugiere que presentación del dossier debe realizarse en el formato mediante el formato CTD (Common Technical Document), el cual es un documento que permite organizar la información para solicitar el registro de un medicamento. (9)

El CTD fue creado con la finalidad de contar con un formato común para organizar la documentación técnica que permite reducir el tiempo y recursos necesarios para compilar la información para el registro de productos farmacéuticos de uso humano y facilita la preparación del dossier electrónico. Las revisiones regulatorias y la comunicación con el solicitante se facilitan mediante este documento común así también el intercambio de información entre agencias regulatorias es simplificado.(20)

A través del CTD la presentación de la información debe ser clara en orden de facilitar la revisión de los datos básicos para ayudar a los revisores a ubicar rápidamente el contenido del dossier.

El texto y las tablas deben ser preparados con márgenes que permitan leer la información, con un tamaño que permita su fácil lectura, aun después de ser fotocopiados, cada página debe ser numerada de acuerdo al tema al que este relacionado, los acrónimos y abreviaciones deben ser definidas cuando se utilizan por primera vez, la

referencias deben ser citadas de acuerdo con la edición actual del Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.

Organización del CTD:

El CTD está organizado en 5 módulos.

El Módulo 1 es región específico, los Módulos 2,3, 4 y 5 son destinados a ser comunes para las 5 regiones., estos módulos debes ser entregados en formatos que sean aceptables para las autoridades regulatorias. (6)

Contiene la Información Administrativa e Información para prescribir. Este módulo debe contener documentos específicos para cada región, por ejemplo: formatos de solicitud. El contenido y formato de este modulo puede ser especificado por cada autoridad regulatoria.

1.1. Tabla de contenido de la solicitud incluyendo Modulo 1.

1.2. Documentos específicos de cada región.

Modulo 2. Resumen de Documentos Técnicos Comunes. Este módulo debe comenzar con una introducción general para el farmacéutico, incluyendo la clase farmacológica, modo de acción, y uso clínico propuesto. En general, la introducción no debe exceder de una página.

2.1. Tabla de contenido del CTD (Módulos 2 al 5)

2.2. Introducción.

2.3. Resumen de calidad. (QOS).

2.3 Revisión no clínica.

2.4 Revisión clínica.

2.6. Resúmenes y tablas no clínicas.(Farmacología, Farmacocinética, Toxicología)

2.7. Resumen clínico

(Estudios Bio farmacéuticos y Métodos analíticos asociados)

Estudios Farmacológicos

Eficacia Clínica.

Seguridad Clínica.

Referencias Bibliográficas.

Sinopsis de estudios individuales.

Modulo 3. Calidad

6.6. Tabla de contenido del Modulo 3.

6.7. Cuerpo de los datos.

6.8. Referencias Bibliográficas.

Modulo 4. Reportes de Estudios no Clínicos

4.1. Tabla de contenido del Modulo 4

4.1. Reportes de los estudios.

4.3. Referencias Bibliográficas.

Modulo 5. Reportes de Estudios Clínicos

5.1. Tabla de Contenido del Modulo 5

5.2. Listado de todos los estudios clínicos.

5.3. Reportes de Estudios Clínicos.

5.4. Referencias Bibliográficas. (21)

Fig. No. 9 Información que contiene el CTD



6.5.3. NORMATIVIDAD APLICADA POR LA COFEPRIS PARA EL REGISTRO DE VACUNAS.

En México, la COFEPRIS autoriza el Registro Sanitario para vacunas a través de la Comisión de Autorización Sanitaria y sigue la misma normativa que se aplica a todos los medicamentos.

La normatividad que aplica para el registro de medicamentos en México tiene los siguientes Fundamentos Legales.

La ley General de Salud en su artículo 195 indica que la Secretaría de Salud emitirá las Normas Oficiales Mexicanas a que deberá sujetarse el proceso y las especificaciones de los productos a ser registrados. Y en el artículo 204 menciona: Los medicamentos para su venta o suministro deberán contar con autorización sanitaria en los términos de esta ley y demás disposiciones aplicables.

En el artículo 376 menciona que los medicamentos requieren registro sanitario con una vigencia de 5 años, el cual solo podrá ser otorgado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). (22)

Y el registro sanitario a que se refiere este artículo está sujeto a los siguientes requisitos:

En el caso de medicamentos, estupefacientes y psicotrópicos, tendrá una clave única, (Número de Registro Sanitario) no pudiendo aplicarse la misma a dos productos que se diferencien ya sea en su denominación genérica o distintiva o en su formulación.

Por otra parte, el titular de un registro, no podrá serlo de dos registros que ostenten el mismo principio activo, forma farmacéutica o formulación, salvo cuando uno de estos se destine al mercado de genéricos. En los casos de fusión de establecimientos se podrán mantener, en forma temporal dos registros. (22)

En el Reglamento de Insumos para la Salud se establece que:

La Secretaría, al otorgar el registro sanitario a los Insumos, los identificará asignándoles una clave alfanumérica y las siglas SSA, que el titular del registro expresará en el etiquetado de los productos, conforme lo establezca la Norma correspondiente (artículo 165)

Las solicitudes de registro sanitario de medicamentos alopáticos serán resueltas por la Secretaría (a través de la COFEPRIS), conforme a lo siguiente: (artículo 166)

I. Cuando se trate de medicamentos que incluyan ingredientes activos y con indicaciones Terapéuticas ya registradas en los México, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de cuarenta días.

II. Cuando se trate de medicamentos cuyos ingredientes activos no estén registrados en México, pero se encuentren registrados y se vendan libremente en su país de origen, o bien incluyan nuevas indicaciones terapéuticas para los ingredientes ya registrados, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de sesenta días.

En caso de que el solicitante presente dictamen favorable expedido por Tercero Autorizado por la Secretaría, en el sentido de que el medicamento cumple con las condiciones sanitarias y que el Establecimiento cumple con las buenas prácticas de fabricación, o bien que un organismo internacional reconocido por la Secretaría recomiende la autorización del medicamento, la Secretaría otorgará el registro en un plazo máximo de veinte días. Esto es en parte un Reconocimiento mutuo de Autoridades como el que realiza la Unión Europea. (23)

III. Cuando se trate de medicamentos con moléculas nuevas, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de noventa días.

Para obtener el registro sanitario de un medicamento alopático se deberá presentar, exclusivamente (artículo 167):

I. La información técnica y científica que demuestre:

- a. La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establece la Farmacopea Mexicana y sus suplementos;
- b. La estabilidad del producto terminado conforme a las Normas correspondientes;
- c. La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda;

II. La información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida, y

III. El proyecto de etiqueta.

Cuando en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos no exista la información pertinente, podrá utilizarse la información de farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones y recomendaciones de organismos especializados u otras fuentes de información científica internacional,

Para ser titular del registro sanitario de un medicamento se requiere contar con licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano. (Artículo 168)

. Para obtener el registro sanitario de medicamentos alopáticos de fabricación extranjera, además de cumplir con lo establecido en el artículo 167 de este Reglamento, se anexarán a la solicitud los documentos siguientes (Artículo 169):

I. El certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen;

II. El certificado de que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos y constancia de buenas prácticas de fabricación expedida por la autoridad correspondiente del país de origen, y

III. La carta de representación, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro.

IV. La carta de representación del fabricante, si el producto no es fabricado por la casa matriz o fábrica o laboratorio que solicite el registro en México;

V. El certificado de buenas prácticas de fabricación expedido por la autoridad y copia de la licencia correspondiente.

Para obtener la autorización de modificaciones a las condiciones de registro de cualquier medicamento, deberá presentarse solicitud en el formato oficial acompañada de los proyectos de Etiquetas y, en su caso, los proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir, así como, cuando proceda, de lo siguiente(Artículo 185):

I. Las pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma correspondiente, para los cambios en los procesos de fabricación, material de envases primarios, plazo de caducidad, y de aditivos o excipientes;

II. La justificación técnica por escrito que avale la necesidad o conveniencia de cambiar el envase primario;

III. Las copias de las monografías de los aditivos y excipientes y sus referencias bibliográficas para cambios de dichos ingredientes;

IV. El método de control y especificaciones de los fármacos y aditivos y producto terminado firmado por el responsable sanitario del Establecimiento, para cambios de proceso de fabricación, envases o aditivos y excipientes.

La Secretaría (a través de la COFEPRIS) resolverá las solicitudes de modificaciones a las condiciones de registro de cualquier medicamento (Artículo 186.)

ARTÍCULO 191. La revisión de los Registro sanitarios otorgados ocurre cuando:

I. La investigación técnica, científica o la experiencia clínica indique que el medicamento tiene reacciones adversas o efectos tóxicos, inmediatos o tardíos en relación con los beneficios esperados;

II. Cuando los avances técnicos o científicos en la materia, debidamente documentados, determinen una relación beneficio riesgo negativa;

III. Cuando exista evidencia documentada de ineficiencia terapéutica del medicamento, y

IV. Cuando los organismos internacionales así lo recomienden.

Antes de proceder a la revocación del registro sanitario a que se refieren los artículos la COFEPRIS podrá revisar, evaluar y solicitar la reformulación del medicamento de que se trate. (Artículo186). (23)

Es en esta parte de la Legislación Mexicana en donde se describen las atribuciones de la COFEPRIS en materia de otorgamiento, modificación, prorroga y revocación de Registros Sanitarios (Licencias para Comercialización).

Antes de mencionar los requisitos que COFEPRIS exige en una solicitud de Registro Sanitario de Medicamentos, es importante mencionar que esta autoridad cuenta con un Comité de Moléculas Nuevas el cual es un órgano auxiliar de consulta y opinión previa a las solicitudes de registros de medicamentos que puedan contener una molécula nueva siendo esta última cualquier sustancia de origen natural o sintético que es el principio activo de un medicamento, no utilizada previamente en el país, cuya eficacia, seguridad y fines terapéuticos no hayan sido completamente documentados en la literatura científica.

Este Comité está integrado por especialistas profesionales de la salud con amplia experiencia en el área a la cual va dirigida la molécula nueva y que representan a diversas autoridades regulatorias y académicas del país. Estos especialistas no tienen ningún vínculo con la industria farmacéutica, ni obtendrán beneficio alguno por su participación. Entre los miembros permanentes del Comité podemos citar al Consejo General de Salud, la Comisión de Autorización Sanitaria, la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos, Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura, el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, entre otros. Por otro lado entre los miembros invitados se encuentra el Instituto Mexicano del Seguro Social, la Academia Nacional de Medicina y Diversas Instituciones Académicas Nacionales dedicadas a la Investigación.(24) (25)

El Comité tiene las siguientes funciones:

Realiza reuniones técnicas con los solicitantes de Registro Sanitario previas al sometimiento de la solicitud y la COFEPRIS toma en cuenta las conclusiones emitidas por este comité,

El solicitante deberá solicitar la reunión con el comité a través del Centro Integral de Servicios de la COFEPRIS y deberá enviar vía electrónica la siguiente información:, con al menos 10 días hábiles previos a la fecha de reunión: Resumen de los resultados de estudios preclínicos y clínicos previos sobre el producto, estudios concluidos y /o en proceso; resumen de las características fisicoquímicas del producto; metodología y resumen de la validación de métodos necesarios para el control de calidad del producto terminado, resumen del proceso de fabricación, estudios de estabilidad y certificado de análisis del producto y la presentación que se mostrará en la reunión del CMN.

Posteriormente recibe una notificación por parte de la COFEPRIS de la fecha en que se llevará a cabo la reunión técnica con 20 días hábiles previos a la fecha de su celebración.

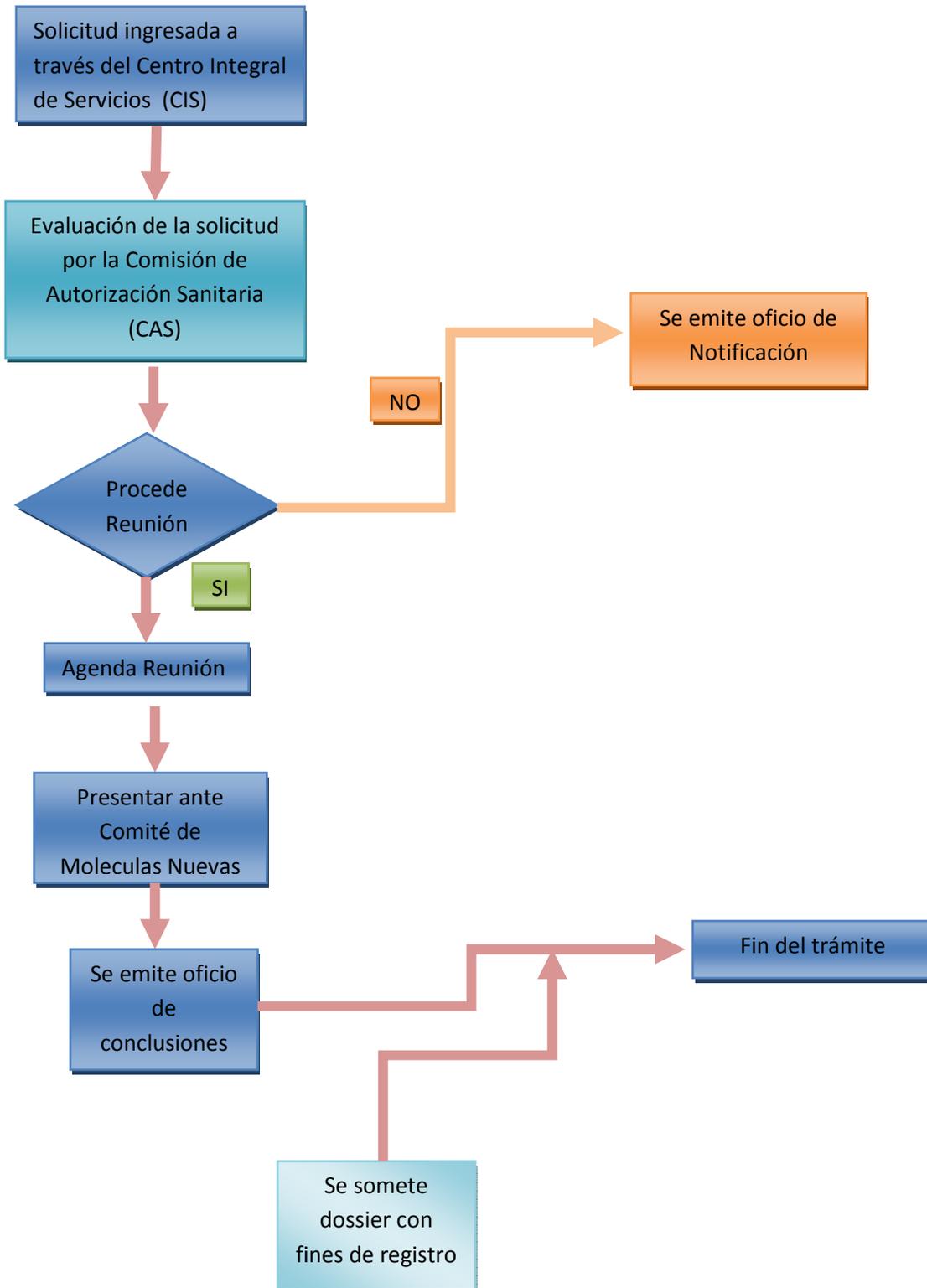
El Comité también emite opiniones técnicas sobre las adecuaciones a los proyectos relacionados a medicamentos que no existan en el mercado nacional, o que se pretenden utilizar en la investigación en salud para uso humano, también aquellas requeridas respecto a otros insumos para la salud, y en su caso, respecto de aquellos productos y servicios cuya regulación se encuentre dentro del ámbito de competencia de la COFEPRIS y acuerda la creación

de los Subcomités que sean necesarios para el desempeño de sus funciones y establece las Reglas de Operación Interna de cada Subcomité.

Este Comité equivale a los Comités de expertos del CBER en FDA y del VWP del HMPC en EMEA siendo diferente de estos últimos en que a pesar de que se encuentra formado por un grupo de expertos, evalúa únicamente moléculas nuevas para otorgamiento de Registro Sanitario y abarca todo tipo de medicamentos, no es un grupo de expertos exclusivo para vacunas a diferencia de los otros dos que evalúan desde la solicitud de Registro o Licencia, las visitas a establecimientos productores de vacunas y el análisis y liberación de lotes de vacunas.

El tiempo de autorización de un Registro Sanitario de medicamentos en México es de 6 hasta 36 meses.

Fig. No. 9 Proceso de Atención General para evaluación por el comité de moléculas nuevas sobre el otorgamiento de registro de Medicamentos de COFEPRIS. Tomado de: Diplomado de Regulación Sanitaria Inedufarm.



Otra parte importante del marco regulatorio que rige para la preparación del expediente del Registro Sanitario se encuentra en el suplemento de la FEUM 8ª. Edición emitida el 22 de septiembre de 2004, que es una guía de las características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario, y abarca los siguientes rubros:

- Definiciones y Abreviaturas: Aquí se describen una serie de definiciones y abreviaturas que se manejan en el cuerpo de la guía y que tiene una breve explicación de diferentes conceptos.
- Para cada tipo de medicamentos se describe la información con la que deben contar los mismos para solicitar la autorización de registro sanitario
 - Indicaciones Terapéuticas
 - Condiciones de uso.
 - Información para prescribir.
 - Estudios pre clínicos.
 - Estudios clínicos.
 - Materias primas.
 - Desarrollo Farmacéutico
 - Instalaciones.
 - Información de fabricación y proceso.
 - Aseguramiento del proceso de esterilización.
 - Control de materiales de envase.
 - Control de producto Terminado.
 - Estudios de estabilidad.

Así también para otros tipos de medicamentos como son medicamentos genéricos ó medicamentos de libre acceso. (26)

No existe como tal una guía que indique la información que se debe considerar para el registro de vacunas de manera específica pero se maneja el término de biofármacos que sirve de apoyo para incluir información como la siguiente.

En el caso de materias primas

Para el caso de fármacos biológicos es necesario establecer su actividad biológica, referida en unidades internacionales y si es posible reportar su actividad específica en unidades internacionales por cada miligramo (UI/mg).

Se debe presentar un resumen con información sobre seguridad viral de los materiales de partida provenientes de fuentes biológicas.

Cuando el proceso de fabricación del biofármaco no sea continuo, se deben presentar estudios de estabilidad que fundamenten las condiciones de almacenamiento del o los productos intermedios en el proceso, así como su fecha de caducidad ó de re análisis. (26)

Además debe presentarse la siguiente información.

- El origen e historia de los bancos celulares maestro y de trabajo, la construcción del sistema vector-hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y genotipo.
- Información sobre estabilidad genética de los bancos celulares durante la producción y almacenamiento microorganismos contaminantes y presencia de virus endógenos.
- Información sobre el medio de cultivo, incluyendo listado de materias primas con especificaciones y resultados analíticos así como la validación del ciclo de esterilización.
- Resumen del proceso de fabricación incluyendo:
 - Validación de técnicas asépticas para las operaciones de inoculación, transferencia y cosecha.
 - Parámetros de control para el proceso de fermentación.
 - Resumen del proceso de extracción .(26)
 - Descripción detallada de todas las etapas críticas del proceso de purificación, especificaciones para el equipo, columnas, reactivos, soluciones amortiguadoras y productos, así como rendimientos esperados.En el caso de que se utilicen columnas regeneradoras, deben incluirse los procedimientos de validación y el registro de monitoreo periódico para evitar contaminación química y microbiana.
- Control ambiental: Comprobación de que las áreas usadas para el aislamiento del biofármaco son auto contenidas para minimizar la presencia de contaminantes y evitar la contaminación de áreas adyacentes.

- Agua de proceso/soluciones amortiguadoras. Debe comprobarse que la calidad del agua satisface los requisitos de agua para inyección y que las soluciones amortiguadoras han sido preparadas y conservadas como estériles.

Controles en proceso:

En el caso de medicamentos biológicos y biotecnológicos debe comprobarse que los controles durante el proceso incluyen:

-Perfiles de pureza.

-Tipos y concentraciones de proteínas.

-Actividad Biológica.

-Biocarga.

-Niveles de endotoxinas.

-Para el manejo de productos estériles, aseguramiento del proceso de esterilización, se debe proporcionar la información referente a:

-Tipo y justificación del proceso de esterilización.

-Controles del proceso de esterilización.

-Validación del proceso de esterilización.

-Aseguramiento del proceso de esterilización .Para el manejo de productos estériles o elementos que se utilicen en productos estériles, se debe presentar la siguiente información:

-Tipo y justificación del proceso de esterilización.

-Controles del proceso de esterilización

-Validación del proceso de esterilización. (26)

6.5.4. COMPARACION DE REQUISITOS DE LAS TRES AUTORIDADES REGULATORIAS PARA REGISTRO O LICENCIA SANITARIA DE VACUNAS.

Las tablas que a continuación se presentan son un resumen comparativo de los requisitos que exige cada autoridad para solicitar el Registro Sanitario.

Tabla No. 5 COMPARACION DE REQUISITOS PARA LA OBTENCION DE LICENCIA O REGISTRO SANITARIO

REQUISITOS ADMINISTRATIVOS

FDA	EMA (formato CTD)	COFEPRIS
	Se realiza un presometimiento que incluye reuniones con el Comité para Productos Medicinales Humanos	Se solicita una cita con el Comité de Moléculas Nuevas mediante un escrito libre. Se espera resolución.
Se presenta un resumen ejecutivo de los estudios clínicos	Se provee información sobre Investigación y Desarrollo	Se reúne la información técnica y/o clínica del medicamento para presentar al Comité de moléculas nuevas
Propuesta de formato para organizar el dossier incluyendo métodos de presentación de los datos	Sometimiento de datos tablas para aplicaciones	
Información del status o de los estudios necesarios		
Cualquier otra información para discusión en la reunión		
Datos derivados de del laboratorio, estudios no clínicos		
Estudios clínicos que demuestren que el producto cumple con los requerimientos de seguridad pureza y potencia		
PRE Licencia de Biologicos. Pre(BLA) Reunión con la autoridad regulatoria para discutir el plan de introducción en el mercado del producto.	Se realiza una reunión pre-sometimiento	Se realiza la reunión presometimiento con el Comité de Moléculas Nuevas
SOLICITUD DE BLA	Solicitud de licencia para comercializar el producto	Se llena el formato de tramite Autorizaciones Certificados y Visitas
	Formato de Sometimiento	Para el ingreso de la solicitud se deberá contar con las conclusiones correspondientes derivadas del comité de moléculas nuevas.

Tabla No. 5.1 COMPARACION DE REQUISITOS PARA LA OBTENCION DE LICENCIA O REGISTRO SANITARIO. Presometimiento

FDA	EMA (formato CTD)	COFEPRIS
SOLICITUD DE BLA	Solicitud de licencia para comercializar el producto	Se llena el formato de tramite Autorizaciones Certificados y Visitas
	Formato de Sometimiento	Para el ingreso de la solicitud se deberá contar con las conclusiones correspondientes derivadas del comité de moléculas nuevas.
	Información Administrativa e Información para prescribir	El Dossier que va a ser sometido se encuentra dividido en tres partes: 1. Documentación Técnica, 2.Documentación Legal y 3.Documentación Médica.
	Tabla de contenido del dossier	Documentación Técnica: Información Técnica y científica que demuestre: La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establece la FEUM (Métodos analíticos, especificaciones). Estabilidad del producto Terminado conforme a las normas correspondientes. Y la eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo a información científica. 2. Documentación Legal: (En caso de medicamentos de fabricación extranjera). El Certificado de Libre Venta expedido por la autoridad sanitaria del País de Origen; El Certificado de que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos y constancia de buenas practicas de fabricación expedida por la autoridad correspondiente del país de origen. Certificado de producto farmacéutico. El Certificado que acredite a un representante legal con domicilio en los Estados Unidos Mexicanos. Estos documentos deben ser legalizados ante notario y traducidos por perito traductor.

Tabla No.5.2. COMPARACION DE REQUISITOS PARA LA OBTENCION DE LICENCIA O REGISTRO SANITARIO. Información del Fármaco.

	FDA	EMA (formato CTD)	COFEPRIS
FARMACO	<p>Modulo 2 y 3 del CTD Calidad: Información general del fármaco, nomenclatura, estructura, propiedades generales, fabricación, descripción del proceso de fabricación y controles en proceso, control de materiales, Impurezas, elucidación de la estructura y otras características, impurezas</p>	<p>Modulo 2 y 3 del CTD Calidad: Información general del fármaco, nomenclatura, estructura, propiedades generales, fabricación, descripción del proceso de fabricación y controles en proceso, control de materiales, Impurezas, elucidación de la estructura y otras características, impurezas</p>	<p>La información relacionada con el fármaco o los fármacos presentes en la formulación del medicamento debe incluir: Nombre químico, DCI y nombre comercial cuando proceda, para moléculas nuevas y cuando la autoridad lo requiera indicar la fórmula estructural incluyendo la estereoquímica absoluta y relativa, la fórmula molecular y la masa molecular relativa y para el caso de biofármacos se debe considerar la secuencia esquemática de aminoácidos, indicando los puentes disulfuro, los sitios de glicosilación y otras modificaciones postraduccionales. Para el caso de fármacos biológicos es necesario establecer su actividad biológica, referida en unidades internacionales, Impurezas asociadas al fármaco y al proceso de fabricación. Información sobre impurezas</p>
	<p>En el Modulo 2 del CTD CALIDAD: Información del Fármaco incluye: Información general,(nombre y fabricante), Fabricación (nombre, fabricante) Caracterización, Control del Fármaco, estabilidad.</p>	<p>En el Modulo 2 del CTD CALIDAD: Información del Fármaco incluye: Información general,(nombre y fabricante), Fabricación (nombre, fabricante) Caracterización, Control del Fármaco, estabilidad.</p>	<p>Información de fabricación del fármaco : Nombre del fabricante y domicilio completo el sitio de fabricación, seguridad viral de materiales de partida de fuentes biológica., descripción breve y diagrama de flujo del proceso de fabricación</p>
	<p>Modulo 2 del CTD Calidad: Estándares de Referencia o Materiales, Sistema contenedor cierre para el fármaco</p>	<p>Modulo 2 del CTD Calidad: Estándares de Referencia o Materiales, Sistema contenedor cierre para el fármaco</p>	<p>Se debe proporcionar información sobre especificaciones, métodos analíticos, incluyendo una descripción de las sustancias de referencia, validación de los métodos analíticos indicados, para métodos no farmacopeicos.</p>
	<p>Modulo 3 del CTD. Especificaciones, Métodos analíticos, Validación de métodos analíticos, análisis de lotes, justificación y especificaciones para el fármaco</p>	<p>Modulo 3 del CTD. Especificaciones, Métodos analíticos, Validación de métodos analíticos, análisis de lotes, justificación y especificaciones para el fármaco</p>	<p>Métodos analíticos, incluyendo una descripción de las sustancias de referencia. Validación de los métodos analíticos para el caso de métodos no farmacopeicos para el fármaco. Certificado analítico del fabricante del fármaco Biofármacos: estudios de estabilidad cuando el proceso de fabricación no es continuo. Origen e historia de los bancos celulares maestro y de trabajo y la construcción del sistema vector hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo. Información de estabilidad genética de los bancos celulares, información sobre medios de cultivo, validación del ciclo de esterilización, resumen del proceso de fabricación, control ambiental, calidad del agua, aditivos</p>

Tabla 5.3. COMPARACION DE REQUISITOS PARA LA OBTENCION DE LICENCIA O REGISTRO SANITARIO. Información del Medicamento.

	FDA	EMA (formato CTD)	COFEPRIS
MEDICAMENTO	Modulo 2 del CTD Calidad: Descripción y composición del medicamento (nombre, dosis, forma farmacéutica), Desarrollo Farmacéutico,	<u>Modulo 2 del CTD Calidad:</u> Descripción y composición del medicamento (nombre, dosis, forma farmacéutica), Desarrollo Farmacéutico,	Desarrollo Farmacéutico: Debe proporcionarse la información correspondiente de los estudios realizados para establecer y justificar lo siguiente: Forma Farmacéutica del Medicamento. Formulación del Medicamento. Proceso de Manufactura. Controles de Proceso. Sistema de Contenedor Cierre
	Modulo 2 del CTD Calidad: Fabricación, control de excipientes, control del medicamento, estándares de referencia, sistema contenedor cierre, estabilidad	<u>Modulo 2 del CTD Calidad:</u> Fabricación, control de excipientes, control del medicamento, estándares de referencia, sistema contenedor cierre, estabilidad	Información de Fabricación y proceso : Descripción Breve del proceso de fabricación del medicamento, incluyendo cuando sea requerido el Aseguramiento del Proceso de Esterilización para el manejo de productos estériles Tipo y justificación del proceso de esterilización, Controles del proceso de esterilización, Validación del proceso de esterilización, controles en proceso, control de material de envase.
	Modulo 3 del CTD. Especificaciones, Métodos analíticos, Validación de métodos analíticos, análisis de lotes, justificación y especificaciones	<u>Modulo 3 del CTD.</u> Especificaciones, Métodos analíticos, Validación de métodos analíticos, análisis de lotes, justificación y especificaciones	Control de producto terminado. Especificaciones, métodos analíticos , incluyendo una descripción de las sustancias de referencia, validación de métodos analíticos, Certificado analítico, Estudios de estabilidad Métodos analíticos , incluyendo una descripción de las sustancias de referencia. Validación de los métodos analíticos para el caso de métodos no farmacopeicos
			Instalaciones: Documentación que compruebe el cumplimiento de las BPF
	Modulo 4 del CTD: Revisión No Clínica, farmacología, Farmacodinamia primaria, secundaria, Farmacología de seguridad, farmacocinética, métodos de análisis, absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción, Interacciones Farmacocinéticas, Otros estudios farmacocinéticos, Toxicología, Toxicidad a dosis unica, Toxicidad a dosis repetidas, Genotoxicidad, Carcinogenicidad, Toxicidad reproductiva y del desarrollo, Tolerancia Local, Otros estudios de toxicidad. Referencias. Módulo 5 del CTD. Estudios clínicos: Farmacología clínica, eficacia, seguridad, beneficios-riesgos. Reportes de estudios biofarmaceuticos, estudios de bioequivalencia, estudios de correlación in vivo-in vitro, reportes de métodos bioanalíticos y analíticos para estudios en humanos, reportes de metabolismo hepático, estudios de farmacocinética, estudios de tolerancia, reportes de estudios clínicos controlados, reportes de estudios clínicos no controlados, reportes de análisis de datos.	<u>Modulo 4 del CTD: Revisión No Clínica,</u> farmacología, Farmacodinamia primaria, secundaria, Farmacología de seguridad, farmacocinética, métodos de análisis, absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción, Interacciones Farmacocinéticas, Otros estudios farmacocinéticas, Toxicología, Toxicidad a dosis unica, Toxicidad a dosis repetidas, Genotoxicidad, Carcinogenicidad, Toxicidad reproductiva y del desarrollo, Tolerancia Local, Otros estudios de toxicidad. Referencias. <u>Módulo 5 del CTD. Estudios clínicos:</u> Farmacología clínica, eficacia, seguridad, beneficios-riesgos. Reportes de estudios biofarmaceuticos, estudios de bioequivalencia, estudios de correlación in vivo-in vitro, reportes de métodos bioanalíticos y analíticos para estudios en humanos, reportes de metabolismo hepático, estudios de farmacocinética, estudios de tolerancia, reportes de estudios clínicos controlados, reportes de estudios clínicos no controlados, reportes de análisis de datos.	Muestras: Si la Secretaría de Salud puede obtener muestras del medicamento, materiales o fármacos Indicaciones Terapéuticas: fundamentadas en estudios pre clínicos que deben incluir la información técnica y científica que incluya: Farmacodinamia general, Interacciones farmacológicas. Farmacocinética , Métodos analíticos y reportes de validación Farmacocinética de dosis única, Farmacocinética de dosis repetidas, estudios de absorción y distribución en animales normales y gestantes, estudios de biotransformación y excreción en animales normales, toxicología y seguridad, genotoxicidad y mutagenicidad, Carcinogenicidad, Tolerancia local. **Estudios clínicos: Estudios Biofarmaceuticos, Objetivos y metodología, Farmacocinética , biodisponibilidad, Bioequivalencia, Metodos analíticos y bionalíticos utilizados, Estudios farmacodinamicos, estudios de eficacia y seguridad, Estudios clínicos controlados y diseñados para demostrar la indicación terapéutica propuesta, estudios clínicos no controlados, análisis de datos, información disponible de farmacovigilancia, indicaciones medicamentosas, referencias bibliográficas.

**En México, la mayoría de las vacunas que se aplican en los programas de vacunación, han sido autorizadas tomando en cuenta los estudios clínicos Fase III y Fase IV realizados por los países productores no precisamente en México la COFEPRIS no obliga a presentar los estudios Fase I y Fase II.

Tabla No.6 Comparación de las actividades para registro de vacunas que debe realizar una Autoridad Regulatoria según la OMS

	AUTORIDAD REGULATORIA/REQUISITO	FDA	EMEA	COFEPRIS
ACTIVIDADES	Evaluación de solicitudes de autorización de comercialización (registro) de nuevos productos	SI por el CBER	SI por el Comité de expertos HMPC y el WVP	Si a través del Comité de Moléculas Nuevas y la CAS
	Suspensión o retirada del permiso de comercialización (registro)	SI	SI	Si lo establece en la LGS, el RIS y otros reglamentos
	Evaluación de solicitudes de modificación.	SI	SI	Si mediante una clasificación de modificaciones y lo establece en el RIS
	Renovación del permiso de comercialización (registro)	SI	SI	Si cada 5 años

6.6. Normatividad aplicada para la Liberación de vacunas para su aplicación (Liberación de lotes)

6.6. NORMATIVIDAD APLICADA PARA LA LIBERACION DE VACUNAS PARA SU APLICACIÓN (LIBERACION DE LOTES).

De acuerdo con lo que establece la OMS una autoridad regulatoria para la reglamentación de vacunas debe realizar vigilancia posterior a la comercialización que abarque:

- Vigilancia de la inocuidad de los productos que se encuentran en el mercado mediante la vigilancia de las reacciones medicamentosas adversas.
- Vigilancia de la calidad de los productos mediante el análisis de muestras tomadas de fabricantes y de la cadena de distribución, sea al azar o porque se sospecha que son de calidad inferior.

En el momento en que un producto es aprobado, la Autoridad Regulatoria debe decidir que controles aplicara a los lotes de ese producto, esto depende de la naturaleza del producto y los recursos del laboratorio de prueba.

El sistema de control puede ser revisado una vez que se ha demostrado consistencia en la producción y puede:

1. Realizar la prueba de muestras de productos intermediarios, granel ó producto terminado, debe cumplir con los requerimientos y especificaciones .La naturaleza y frecuencia de las pruebas que se realizan son decididas por la ARN.

2. Evaluar los protocolos de fabricación y control de cada lote, la información de los protocolos debe facilitar la revisión de la fabricación y prueba de cada lote incluyendo los controles en proceso y control del producto final para confirmar el cumplimiento de las especificaciones aprobadas.

Los países deben establecer un sistema para la vigilancia post comercialización y fomentar el reporte a la Autoridad Regulatoria sobre eventos adversos que pueden ocurrir después de la administración de una vacuna.

Los mecanismos de reporte y mecanismos de recepción y los tipos de eventos adversos reportados deben ser claros y definidos por la autoridad para evaluar su significancia.

Esta evaluación puede requerir las pruebas de productos ya liberados y la inspección de las instalaciones de control y producción y los canales de distribución. Si se trata de un producto importado, las reacciones adversas deben notificarse al fabricante y a las autoridades nacionales de control y la OMS también debe ser notificada.

Del mismo modo, la Autoridad Regulatoria debe realizar inspecciones periódicas de las instalaciones de fabricación para asegurar el cumplimiento continuo con las Buenas Prácticas de Fabricación y con las especificaciones establecidas para el producto desde que fue y debe examinar los records de quejas y reportes de reacciones adversas. (2), (14)

6.6.1. LIBERACION DE VACUNAS PARA SU APLICACIÓN (liberación de lotes) POR FDA.

Después de que un fabricante cuenta con la licencia de producto la vigilancia del mismo continúa así como las actividades de producción. Para la mayoría de las vacunas que cuentan con autorización de la FDA son sometidas muestras a análisis junto con los Protocolos de Fabricación de cada lote en donde se pueden verificar los detalles de la Producción y el resumen de los resultados, aunque no es requerido por la Legislación, el CBER con frecuencia lleva a cabo pruebas de laboratorio seleccionadas. (3)

El tipo y alcance de las pruebas confirmatorias realizadas por el CBER depende de diferentes factores como la novedad del producto, o los problemas que puedan ocurrir durante la fabricación o uso del producto.

La liberación o rechazo es basada en una revisión de todos los resultados tanto los resultados del fabricante como los obtenidos por el CBER.

Existen otras alternativas para la liberación que han sido permitidas por ejemplo para productos extensivamente caracterizados que tienen una rastreabilidad de seguridad, pureza y potencia, con el objetivo de demostrar consistencia de calidad y también se realizan otras acciones como la inspección de Buenas practicas de Fabricación.

Por ejemplo la vacuna Hepatitis B reúne los requisitos anteriores mencionados y fue la primera vacuna para la cual se aplico la excepción de los requisitos de la liberación lote a lote. (3)

Se han desarrollado nuevas regulaciones que especifican claramente los factores que se evaluarán para otros productos sean considerados en esta categoría de liberación, el fabricante debe ser hábil para producir una vacuna que consistentemente reúna los requisitos de potencia, pureza y estabilidad de granel y contenedor final y demuestren consistencia en el proceso de fabricación.

Para ello se deben considerar factores importantes como son la naturaleza del producto, con respecto a la medida de potencia, la actividad biológica y la efectividad.

También son requeridos muestras y protocolos por el CBER a diferentes intervalos de tiempo.

Los establecimientos son inspeccionados por lo menos cada 2 años con la excepción de aquellas instalaciones que fabrican vacuna de influenza, estas son inspeccionadas anualmente. El propósito de la inspección es determinar que los productos licenciados son fabricados y probados como se describe en su licencia y de acuerdo con las regulaciones aplicables.

A los fabricantes que no cumplen con los estándares de calidad o que no cumplen con la Buenas Practicas de Fabricación, se les puede suspender su licencia o incluso revocar dependiendo de la naturaleza de los riesgos detectados. (3)

La FDA cuenta con un sistema de avisos de incumplimiento o violaciones a lo autorizado, a través de cartas notifica a la Industria regulada por esta agencia sobre violaciones detectadas durante inspecciones o investigaciones, normalmente estas cartas de advertencia notifican que la Agencia considera que uno ó más productos, prácticas, procesos u otras actividades están fuera de lo establecido.

Las cartas de advertencia son expedidas únicamente para incumplimientos significativos, es decir los que en realidad pueden dar lugar a una acción, si dichos incumplimientos no son atendidos y adecuadamente corregidos. Estas cartas son los principales medios que tiene la FDA para lograr el cumplimiento voluntario de la Ley. (15)

6.6.2. LIBERACION DE VACUNAS PARA SU APLICACIÓN (Liberación de lotes) POR EMEA.

Antes que una nueva vacuna sea aprobada para su liberación en el mercado es sometida a un riguroso procedimiento regulatorio para evaluar calidad, eficacia y seguridad .En Europa el marco legal para el registro de productos es establecido por la EMEA. (27)

La EMEA es además responsable de establecer guías sobre calidad, seguridad y eficacia. Cuando una compañía obtiene una autorización de comercialización cada lote de vacuna debe ser evaluado en cuanto a su calidad antes de su liberación para uso. Estas pruebas son realizadas por los Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos (OMCLs). Las actividades de los OMCLs son coordinadas por la Dirección Europea de Calidad de Medicinas, la cual además tiene la responsabilidad de desarrollar monografías de vacunas para asegurar el control y aseguramiento de calidad apropiados para productos farmacéuticos.

Adicionalmente todas las vacunas y productos farmacéuticos son monitoreados después de haber sido liberado al mercado para eventos adversos raros que pueden no aparecer durante los programas de desarrollo de ensayos clínicos. Esta vigilancia es fortalecida con el establecimiento del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC). (27)

6.6.3 LIBERACION DE VACUNAS PARA SU APLICACIÓN (Liberación de lotes) POR COFEPRIS.

La Liberación de lotes de vacunas por la COFEPRIS está basada en la siguiente normatividad.

LEY GENERAL DE SALUD.

Artículo 230.- Los productos de origen biológico requieren de control interno en un laboratorio de la planta productora y de control externo en laboratorios de la Secretaría de Salud.

El Artículo 43 del Reglamento de Insumos para la salud indica que para la distribución o venta de los productos de origen biológico y hemoderivados de fabricación nacional o extranjera, se requiere que cada lote sea previamente autorizado con base en los resultados analíticos emitidos por la Secretaría o por un Tercero Autorizado, con excepción de los productos provenientes de los lisados bacterianos y de las preparaciones microbianas para uso oral no inmunológico.(22)

Para obtener dicha autorización, el solicitante deberá solicitarla por medio del formato que para tal efecto emita la Secretaría, la cual tendrá diez días para resolverla solicitud, una vez recibidos los resultados del laboratorio.

Para que la Agencia Regulatoria Mexicana COFEPRIS libere un lote de vacuna para su aplicación deben cumplirse una serie de requerimientos los cuales constan de varias etapas como se muestra en la figura No.1, estas etapas deben ser satisfactoriamente completadas antes de solicitar la liberación del lote, ya que si no se cuenta con alguna de ellas, no se otorga la autorización.

Primero el establecimiento que solicita la liberación de un lote debe contar con una Licencia Sanitaria emitida por la COFEPRIS con giros ya sea de Laboratorio de Fabricación de Medicamentos y Productos Biológicos para uso Humano o Almacén de Depósito y Distribución de medicamentos controlados y/o Biológicos. (28)

Figura No.11. Macroproceso general para la liberación de un lote de producto biológico. Tomado de: www.cofepris.gob.mx



El trámite que COFEPRIS maneja se denomina: COFEPRIS-05-015-A. Permiso para Venta y Distribución de Productos Biológicos y Hemoderivados. Modalidad.- Productos Biológicos y Hemoderivados.

El cual los interesados deben presentar a la Autoridad por cada lote que se fabrique o importe y para ingresarlo se utiliza el formato “Autorizaciones, Certificados y Visitas” que se encuentra disponible en la página web de la COFEPRIS en donde también se encuentra una guía rápida e instructivo de llenado, junto con este formato se debe anexar la información relacionada con el producto que permita evaluar las buenas practicas de Fabricación así como el mantenimiento de la Red de Frío y cumplimiento regulatorio, consiste en: (28)

1. Licencia Sanitaria

2. Aviso de Responsable Sanitario

1. Registro Sanitario
2. Proyecto Marbete
3. Certificado Analítico
4. Protocolo Resumido de Fabricación
5. Constancia de Cumplimiento de Buenas Practicas de Fabricación
6. Red de Frío
7. Reporte de Farmacovigilancia (16)

Para productos Importados:

1. Licencia Sanitaria
2. Aviso de Responsable Sanitario
3. Registro Sanitario
4. Proyecto Marbete
5. Permiso de Importación
6. Certificado Analítico
7. Protocolo Resumido de Fabricación
8. Factura
9. Lista de Empaque
10. Guía Aérea
11. Documentos de Aduana (Oficio de retiro de Mercancía y Pedimento)
12. Constancia de Cumplimiento de Buenas Practicas de Fabricación
13. Red de Frió
14. Reporte de Farmacovigilancia.

El trámite es ingresado a la COFEPRIS a través del Centro Integral de Servicios (CIS) en donde se le asigna un número de ingreso que es el número que permite rastrear el trámite.

Posteriormente la información ingresada es enviado a la Comisión de Autorización Sanitaria (CAS) en donde la información proporcionada por el solicitante es evaluada, si la información está completa y el personal de COFEPRIS que dictamina no requiere información complementaria, entonces el trámite es turnado a la Comisión de Operación Sanitaria (COS), en caso contrario la CAS emite un oficio denominado prevención en donde solicita información complementaria o aclaraciones este documento es dirigido al interesado o patrocinador. La COFEPRIS da un plazo no mayor a 10 días para que el solicitante ingrese la información por el CIS, de lo contrario, el trámite es desechado y el interesado debe reiniciar el procedimiento.

La COS genera una Orden de Visita y envía uno o varios verificadores sanitario al establecimiento que solicito el tramite, esta orden es un documento que tiene un objeto y alcance definido dependiendo del tipo de producto, esta orden también es emitida por cada lote de producto. (28)

Durante el desarrollo de la visita se revisa la documentación legal y técnica así como las condiciones sanitarias del establecimiento, el cumplimiento con la temperatura de almacenamiento según lo autorizado en el registro sanitario y los proyectos de marbete de cada vacuna, se hace una inspección visual del producto y se verifican las existencias.

Finalmente se levanta un acta que detalla los términos en los que se llevó a cabo la visita, las características y cantidad del producto y según lo marque el objeto y alcance se hace una toma de muestras del lote que consiste en tomar 3 paquetes que quedan en poder del interesado o solicitante que contienen la misma cantidad de piezas según el tipo de producto y que tienen el siguiente fin: el primer paquete sería enviado a análisis a la CCAYAC,

junto con un oficio de remisión de muestras, el segundo paquete queda como duplicado a disposición de COFEPRIS y el tercer paquete es para su análisis en un laboratorio auxiliar a la regulación sanitaria si así lo desean los interesados.

En el caso de vacunas, el análisis de los paquetes de muestra únicamente podrá ser realizado por la CCAYAC. COFEPRIS emite dentro de los diez días hábiles posteriores a la recepción del reporte original de resultados analíticos emitidos por la CCAYAC ó un Tercero autorizado, según corresponda, y para obtenerla se deberán citar los números de entrada de los reportes periódicos de seguridad entregados al Centro Nacional de Farmacovigilancia, presentados de acuerdo con lo dispuesto por la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de la farmacovigilancia, desde la fecha de otorgamiento del registro sanitario o de los últimos cinco años, según corresponda;

En todos los casos, el solicitante deberá presentar la evidencia de conservación del rango de temperatura continua. En caso de ser de importación, el registro de temperatura deberá abarcar desde la salida del almacén en el país de origen hasta la llegada al Almacén de los Estados Unidos Mexicanos. (28)

La COFEPRIS maneja también el Procedimiento Simplificado que consiste en la disminución del número de lotes que anualmente deban analizarse, para obtener el Permiso de Venta y Distribución correspondiente, en relación con el número de lotes que serían analizados mediante el Procedimiento Ordinario, de manera que, el porcentaje de los lotes anuales que no deban sujetarse a análisis para su liberación, quedaran a la disponibilidad inmediata del propietario de los mismos.

Los lotes que deban analizarse, deberán seguir el procedimiento ordinario.

Para que un fabricante pueda solicitar la Inclusión al Procedimiento Simplificado, debe cumplir con lo siguiente:

Presentar el historial sanitario del producto en un periodo mínimo de tres años inmediatos anteriores a la solicitud que demuestre que:

-El proceso de fabricación del producto a través del tiempo no involucra cambios ni alteraciones al proceso bajo el cual fue otorgado el registro sanitario vigente, que impacten en la calidad del producto.

-Contar con certificación vigente emitida por COFEPRIS para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación. (29)

Para la obtención del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación en el caso de que el acondicionamiento secundario se realice en instalaciones diferentes a las de producción, la visita de verificación no será obligatoria en tales instalaciones, sin embargo la auditoria de esta parte del proceso será documental.

El historial de farmacovigilancia, alertas, quejas, reportes o denuncias de origen nacional o internacional relativos a la seguridad y eficacia del producto, representa un riesgo aceptable para la salud de la población y (29)

El comportamiento estadístico de los resultados analíticos de todas las pruebas señaladas en la FEUM o, en su defecto, en las señaladas en otra Farmacopea y en ausencia de tales, a las señaladas en el Certificado Analítico del fabricante de al menos veinte lotes del producto, es consistente con respecto a sus especificaciones.

La disminución del número de lotes que anualmente deban ser analizados para los efectos de obtener el Permiso de Venta y Distribución correspondiente, conforme al Procedimiento Simplificado se aplicará de manera gradual o paulatina conforme al siguiente esquema:

Año	Porcentaje de lotes analizar por año
1o	50%
2°. En adelante	25%

En caso de que se detecte algún incumplimiento de cualquiera de los requisitos señalados por COFEPRIS quedará automáticamente sin efecto la inclusión al Procedimiento simplificado, lo que será notificado al solicitante en el oficio emitido por COFEPRIS.

COFEPRIS podrá incrementar el número de lotes a analizar de acuerdo con el porcentaje inmediato anterior o al 100% conforme a la historia sanitaria del producto/fabricante, en los siguientes casos:

Cuando el lote de los que se analicen resulte fuera de especificación.

COFEPRIS notificará el incremento de lotes a analizar respectivo, mediante oficio al titular de la autorización del Procedimiento simplificado dentro de un plazo no mayor a 10 días hábiles posteriores a la fecha de emisión del oficio de notificación de resultados fuera de especificaciones.

El procedimiento simplificado no exime a su titular, de que todos los lotes autorizados bajo el mismo, sean sujetos a la vigilancia sanitaria que incluya la revisión de los protocolos resumidos de fabricación, así como información de rastreabilidad, y en su caso, de estabilidad, para que la autoridad sanitaria competente determine el comportamiento que soporta el fabricante o distribuidor y en el que se constate que no se han modificado las condiciones bajo las cuales se le otorgo el registro sanitario.(29)

En caso de que ocurran brotes epidémicos el Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud solicita a COFEPRIS la liberación de la vacuna que se necesita para la contención del brote considerando el historial sanitario del producto en cuestión.

Cuando existan circunstancias que, por constituir riesgos inminentes a la salud pública o por emergencia epidemiológica, ameriten la adopción de medidas adicionales a las dispuestas, se atenderán por la autoridad competente, de conformidad con las disposiciones jurídicas aplicables. (29)

Fig. No. 12 Procedimiento Ordinario de Liberación de vacunas por COFEPRIS

PROCEDIMIENTO PARA EL MUESTREO Y LIBERACIÓN DE VACUNAS POR COFEPRIS

PROCEDIMIENTO ORDINARIO

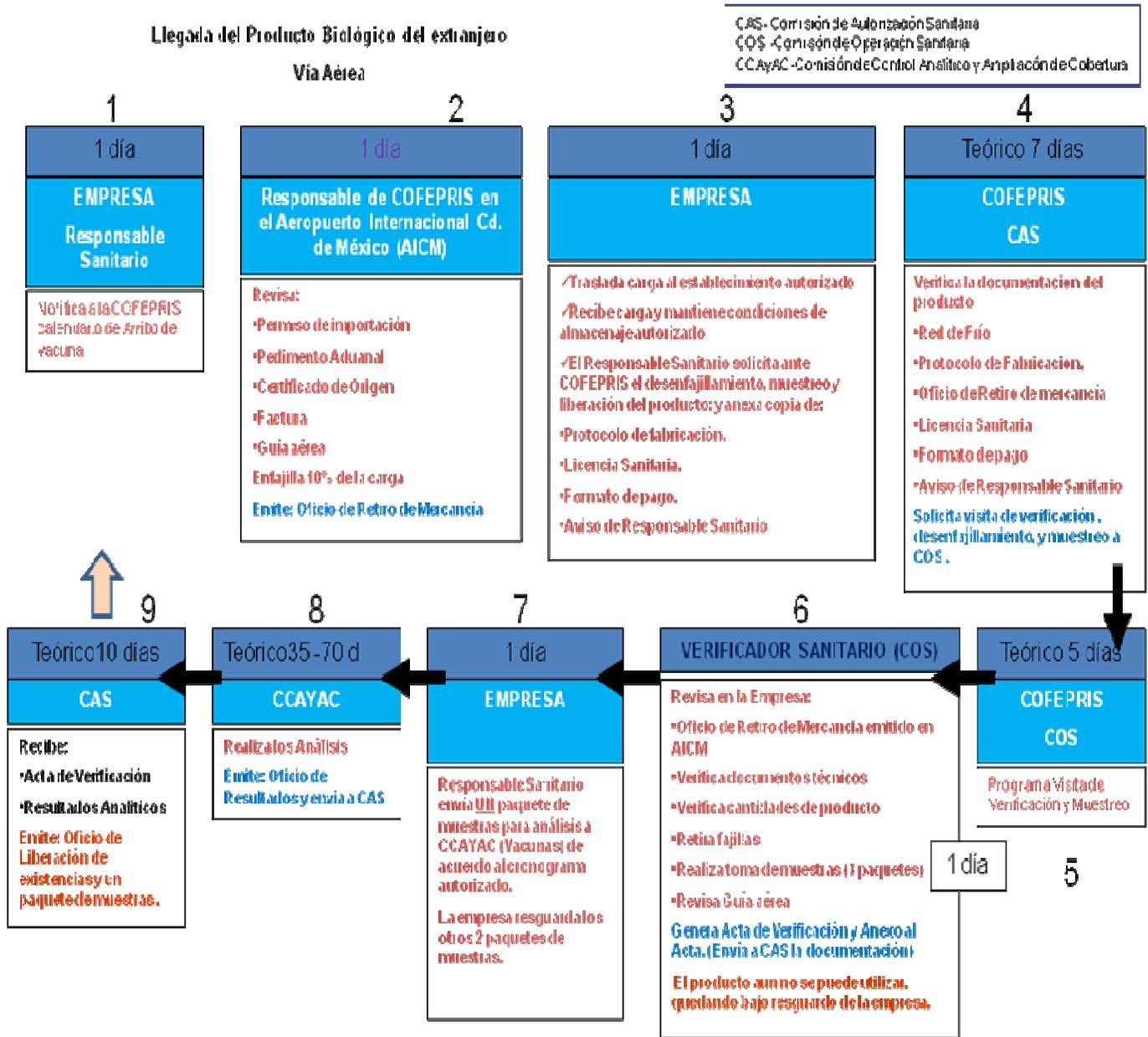
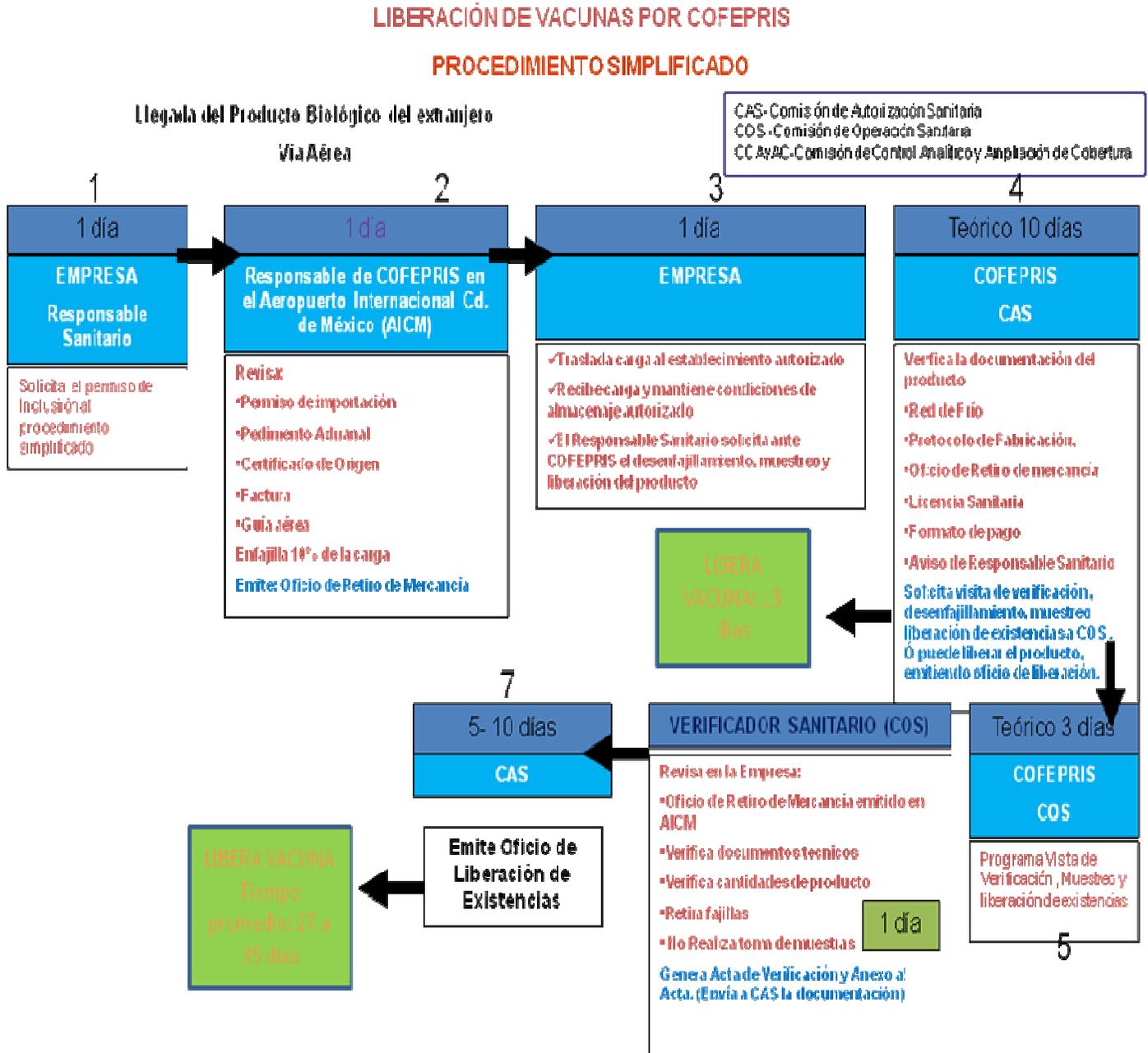


Fig. No. 13 Procedimiento Simplificado de Liberación de vacunas por COFEPRIS



6.6.4. COMPARACION DE REQUISITOS DE LAS TRES AGENCIAS PARA LIBERACION DE LOTES.

Tabla No. 7 Comparación de requisitos para la liberación de lotes.

COMPARACION DE REQUISITOS PARA LA OBTENCION DE LA LIBERACION DE LOTES DE VACUNA POR LAS TREA AUTORIDADES		
FDA	EMEA	COFEPRIS
Monitoreo del producto	Verificación de la Buenas Practicas de Fabricación	Verificación de cumplimiento de Buenas Practicas de Fabricación
Monitoreo de las actividades de producción. Inspecciones periódicas a las instalaciones de producción	Laboratorios productores continuamente inspeccionados	Verificación de las condiciones de almacenamiento(Red de Frio)
Además requiere muestras del producto para que la FDA lo pruebe	Muestreo del producto	Muestreo de Producto
A petición del FDA se deben someter el producto a pruebas de potencia , seguridad y pureza para cada lote de vacuna	Análisis de los lotes	Análisis lote a lote
Liberación	Liberación	Liberación
Si el patrocinador describe un procedimiento alternativo que muestre aseguramiento continuo de la seguridad pureza y potencia el CBER puede determinar que el sometimiento de rutina de los protocolos de producción que muestren los resultados de las pruebas y las muestras no son necesario.		Actualmente existe el proceso de Liberación simplificada según la modificación del artículo 43 del RIS
Farmacovigilancia	Farmacovigilancia	Farmacovigilancia

La vacuna de influenza presenta retos especiales porque cada año las cepas de la vacuna deben ser actualizadas, en orden de conservar eficacia protectora óptima.

El proceso de licenciamiento debe permitir la introducción de las nuevas cepas de la vacuna sin retrasar la disponibilidad de la vacuna, por lo que cada año se realiza un proceso de actualización y aunque difiere en todas partes del mundo, los componentes son esencialmente similares.

El proceso es el siguiente:

1. La OMS realiza recomendaciones
2. Selección Nacional/Regional de las cepas de la vacuna para aprobación regulatoria.
3. Presentación de datos de fabricación, calidad y seguridad de vacunas fabricadas con las cepas nuevas.
4. Presentación de datos clínicos (inmunogenicidad y seguridad).

Existe un proceso para preparación de cepas siguiendo las recomendaciones de la OMS en orden de obtener altos rendimientos de vacuna.

De la perspectiva regulatoria, sin embargo, el proceso de aprobación requiere que las vacunas candidato sean evaluadas no solo por producción, además por similitud antigénica y genética con las cepas prototipo de la OMS.

La aprobación de las vacunas de influenza actualizadas en la Unión Europea la realiza la EMEA a través del CMPH , mediante un proceso Fast -Track que es una variación del procedimiento descentralizado y debe realizarse en 73 días , un aspecto de este procedimientos de actualización que es diferente al resto del mundo, es el requerimiento de ensayos clínicos de las vacunas actualizadas para contar con una correlación inmunológica de protección con niveles aceptable de anticuerpos séricos para las hemaglutininas individuales de la vacuna .

En Estados Unidos, se somete un suplemento de la licencia original para proporcionar información sobre la historia y características antigénicas de las semillas del virus de la influenza utilizadas en la fabricación.

En Estados Unidos, cada semilla viral es sometida al CBER para probar sus determinantes antigénicos, solo las semillas virales aprobadas por el CBER son utilizadas en la fabricación. Los suplementos para la licencia original deben ser sometidos en menos de 4 meses debido a las limitaciones de tiempo para la fabricación por lo que los suplementos anuales para las nuevas cepas de influenza reciben una revisión expedita para asegurar que los fabricantes estén listos para formular y liberar las vacuna trivalentes para uso clínico. (30)

México no fabrica vacuna de Influenza, pero la importa de países productores, por lo que la autorización de los Registros Sanitarios se concreta a solicitar la modificación al Registro Sanitario por cambio de cepas, sustentando esta solicitud de modificación con la documentación correspondiente del fabricante sobre la eficacia y seguridad de la vacuna, así también, debido a que el la CCAYAC realizara los análisis de la vacuna cuando se introduce al País esta Comisión debe realizar una estandarización de métodos de acuerdo a los estándares de referencias para las cepas nuevas proporcionados por el fabricante.

Debido a la importancia del control de la Influenza, la disponibilidad de la vacuna depende de la coordinación que exista entre la autoridad regulatoria y las compañías importadoras, la mayoría de las vacunas de influenza que están autorizadas en México, cuentan con Permiso de Inclusión al programa de simplificación lo que quiere decir que algunos lotes del total introducidos al país, debido al historial de calidad, seguridad y eficacia del producto serán liberados mediante una revisión documental y de cumplimiento con la Red de Frio y otro porcentaje se liberara a través del procedimiento ordinario que incluye el análisis por la CCAYAC.

6.7. VIGILANCIA POSTCOMERCIALIZACION Y FARMACOVIGILANCIA

6.7.1. NORMATIVIDAD APLICADA POR LA FDA PARA FARMACO VIGILANCIA POSTCOMERCIALIZACION Y FARMACOVIGILANCIA.

La FDA realiza la liberación de lotes, inspecciones a los fabricantes, vigilancia post-comercialización y monitoreo pasivo a través de reportes recibidos de los profesionales de la salud, fabricantes de vacuna y el público en general y vigilancia activa mediante estudios fase IV realizados por los fabricantes y agencias de gobierno, la iniciativa centinela de la FDA que vigila las actividades en los primeros estados o en desarrollo de vacunas, también el CDC cuenta con una base de datos en la que colaboran 8 organizaciones de salud y que reporta: vacunación(exposición), pacientes externos, el departamento de emergencia, hospital y datos de laboratorio y variables demográficas.(3)

La FDA cuenta con el Sistema para Reportar Reacciones Adversas a las Vacunas (VAERS, por sus siglas en inglés) es un programa nacional para vigilar la seguridad de las vacunas después que son aprobadas.

VAERS es parte de un sistema mayor, el cual asegura que las vacunas no causen daño y que funcionen según se diseñaron. Para esto, se toman medidas antes y después que las vacunas son aprobadas. El sistema VAERS se utiliza para detectar reacciones adversas que suceden después de la vacunas ayuda a garantizar que los beneficios que se obtienen de las vacunas sigan siendo mucho mayores que sus riesgos.

El sistema VAERS no puede comprobar si una vacuna causó un problema, y puede ofrecerle información importante a la FDA. A través de este sistema cualquier persona puede reportar un evento adverso. (3)

6.7.2. NORMATIVIDAD APLICADA POR LA EMEA PARA VIGILANCIA POSTCOMERCIALIZACION Y FARMACOVIGILANCIA.

El sistema de farmacovigilancia en el Unión Europea opera a través de las Autoridades regulatorias de los estados miembros y la EMEA. En algunos estados miembros están bajo la coordinación de la autoridad nacional de competencia

Con este sistema el papel de la Agencia es coordinar el sistema de farmacovigilancia y asegura la provisión de recomendaciones para la seguridad y efectividad de los medicamentos

La Agencia ha establecido la Red Europea de Centros de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (ENCePP).

El ENCePP tiene como objetivo reforzar el monitoreo de los medicamentos autorizados en Europa, mediante la conducción de estudios multicentricos independientes post autorización enfocados a la seguridad y el balance riesgo-beneficio.

El ENCePP complementa las herramientas existentes del sistema de farmacovigilancia como el plan de manejo de riesgos.

Las inspecciones de Farmacovigilancia son conducidas por inspectores de las autoridades competentes de los estados miembros con la finalidad de garantizar que las autorizaciones de comercialización cumpliendo con las obligaciones regulatorias y facilitar el cumplimiento.

El trabajo de los inspectores de Farmacovigilancia incluye la armonización y coordinación de las actividades a nivel de Comunidad, lo que involucra la preparación de un programa de riesgos basado en las inspecciones de farmacovigilancia de rutina en relación a los productos autorizados por el procedimiento centralizado y la coordinación de las inspecciones requeridas por el CHMP y CVMP.(9)

Una vez que una vacuna se encuentra en el mercado continua siendo monitoreada para asegurar que ningún aspecto pueda impactar sobre su perfil de seguridad. (9)

Las actividades de que realiza el sistema de farmacovigilancia de la EMEA son las siguientes:

Recolección y manejo de datos sobre seguridad de medicamentos.

Revisión de los datos para detectar señales (cualquier nuevo cambio en el perfil de seguridad)

Evaluación de los datos tomando decisiones con relación a los perfiles de seguridad.

Activa manejo de riesgos para minimizar todo los riesgos potenciales asociados con el uso de la vacuna.

Ayuda a proteger la salud pública.

Comunica e informa a los fabricantes y al público.

El sistema de farmacovigilancia en el Unión Europea opera a través de las Autoridades regulatorias de los estados miembros y la EMEA. En algunos estados miembros están bajo la coordinación de la autoridad nacional competencia

Con este sistema el papel de la Agencia es coordinar el sistema de farmacovigilancia y asegura la provisión de recomendaciones para la seguridad y efectividad de los medicamentos. (9)

6.7.3. NORMATIVIDAD APLICADA POR LA COFEPRIS PARA VIGILANCIA POSTCOMERCIALIZACION Y FARMACOVIGILANCIA.

La COFEPRIS cuenta con el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), el cual recibe los informes sobre la detección de Sospechas de Reacciones Adversas de medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, por parte de profesionales de la salud, laboratorios productores y los Centros Estatales de Farmacovigilancia vía telefónica ó correo electrónico a través de la Dirección General de Epidemiología según lo marca la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA-2002, para la Instalación y operación de la Farmacovigilancia.

La notificación de eventos adversos es obligatoria para instituciones que brindan servicios de salud, profesionales de la Salud, Titulares de Registro Sanitario y Unidades de Investigación de ensayos clínicos.

La farmacovigilancia en vacunas tiene varias etapas:

De precomercialización, mediante el monitoreo de la seguridad de las vacunas por medio del reporte de sospechas de reacciones adversas (ETAVS), durante las fases de desarrollo de la molécula.

Cuando ya se va a otorgar el registro sanitario, mediante la emisión de opiniones técnicas/sugerencias/observaciones de la farmacovigilancia que deberá realizarse durante la comercialización del producto.

Post comercialización, generando hipótesis, estimando tasas de eventos en la población local, Realiza análisis riesgo-beneficio y analiza necesidades especiales durante campañas masivas de vacunación y previene riesgos innecesarios.

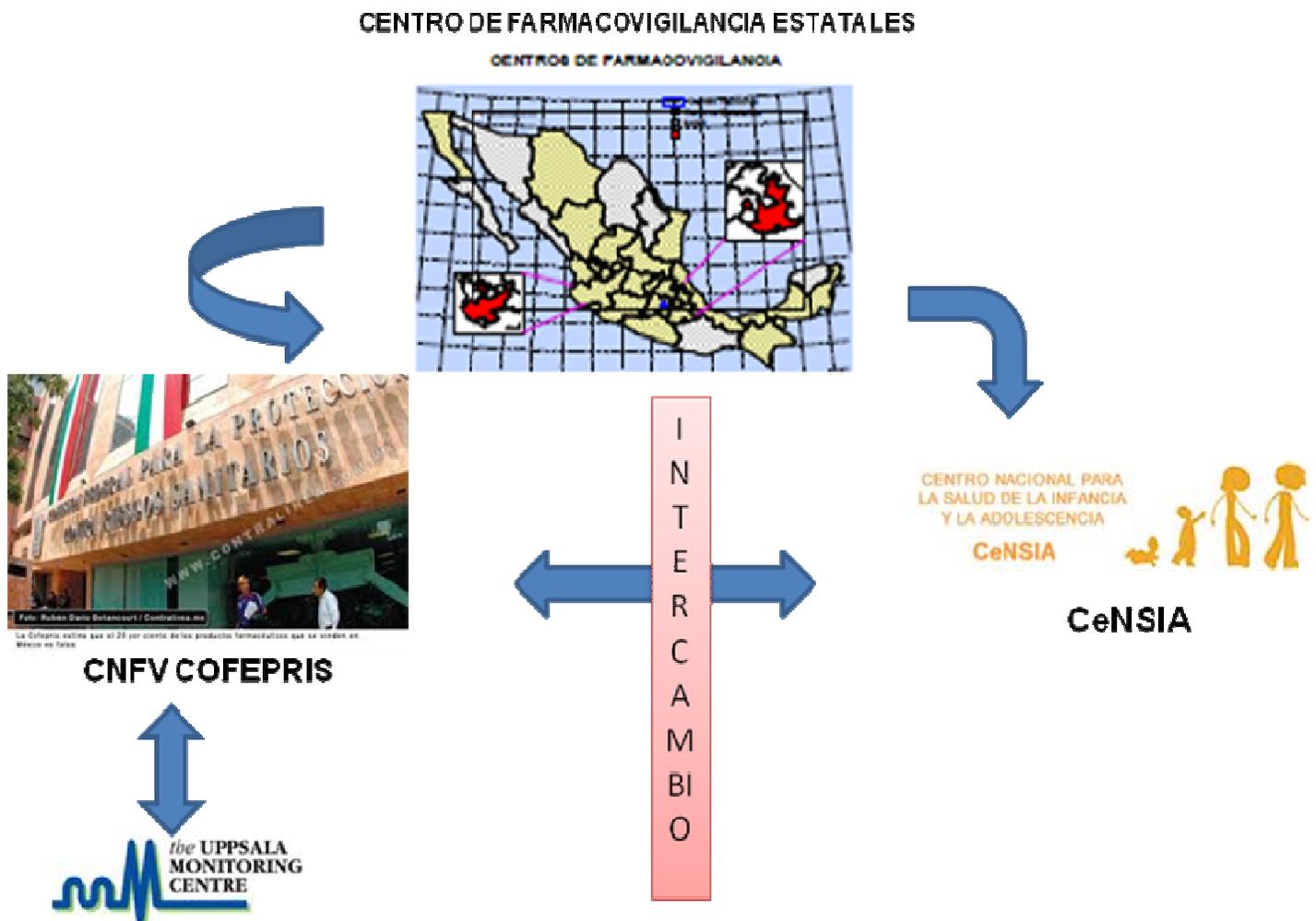
La farmacovigilancia en vacunas se realiza de manera conjunta entre varias instituciones que incluye los Centros estatales de Farmacovigilancia, El Centro Nacional de Farmacovigilancia (COFEPRIS) y el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA), estas instituciones realizan intercambio de información sobre ETAVS.(12)

El Centro Nacional de Farmacovigilancia también es miembro activo de la Red Global de Vigilancia de Vacunas de la OMS, Utiliza la herramienta VIGI-FLOW para el envío de reportes a Uppsala, tiene una

vinculación de la información con CeNSIA y analiza riesgos de vacunas para los procedimientos de vinculación de la información para el desarrollo de procesos de la COFEPRIS como: Liberación simplificada de lotes, renovación de registros, moléculas nuevas y reconocimientos de la OPS y OMS. (31)

Fig. No. Instituciones responsables de la Farmacovigilancia en México y el intercambio de información.

Tomado de (31)



6.8. AUTORIZACION DE ENSAYOS CLINICOS.

Las OMS recomienda que una Autoridad Regulatoria debe exigir legalmente que los ensayos clínicos puedan iniciarse y efectuarse solo con la autorización previa de la ARN y de conformidad con la declaración de Helsinki. Una de las funciones de la ARN debe ser examinar protocolos y, cuando sea necesario para proteger la seguridad del público, exigir la revisión de protocolos o la interrupción del ensayo. (14)

6.8.1. NORMATIVIDAD APLICADA POR LA FDA PARA AUTORIZACION DE ENSAYOS CLINICOS

Las regulaciones de la FDA para llevar a cabo ensayos clínicos van dirigidas tanto a las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y la Protección a Sujetos Humanos (HSP), la FDA colabora y ha adoptado guías oficiales

Cuenta con un programa de bioinvestigación (BIMO) que realiza inspecciones clínicas y no clínicas para soportar las solicitud de de comercialización de un medicamento nuevo

La FDA cuenta con la Oficina de Buenas Prácticas Clínicas en donde derivan los temas de investigación en humanos regulados por la FDA, esta oficina:

- Recomienda y asiste al Comisionado y a otros oficiales clave sobre GCP y HSP sobre ensayos clínicos que tienen un impacto en la política, dirección y objetivos de las pruebas clínicas.
- Conduce, soporta y administra la protección de los sujetos Humanos, la bio investigación, coordina y vigila a los grupos de trabajo establecidos por su consejo.
- Coordina el programa de monitoreo de bio investigación de la FDA con respecto a pruebas clínicas trabajando junto con todos los centros de la FDA así como con la Oficina de Asuntos Regulatorios
- Planea y conduce programas interna y externamente.
- Sirve como enlace con otras Agencias Federales, organizaciones externas, industria y grupos del público interesados.(15)
- Contribuye con las actividades de Armonización internacional de Buenas Prácticas Clínicas.

Los Ensayos Clínicos Post-comercialización, son estudios requeridos de acuerdo a un patrocinador, los cuales son conducidos después de que la FDA ha aprobado un producto para comercialización. La FDA utiliza estudios post comercialización para coleccionar información adicional acerca de la seguridad del producto, eficacia y uso opcional.(15)

Los acuerdos con los patrocinadores para realizar estudios post comercialización pueden alcanzarse antes o después de que la FDA ha aprobado la comercialización del producto.

En la modernización del acta de la FDA en 1997 se adicionó la sección 506B, la cual provee autoridad adicional a la FDA para monitorear el progreso de los estudios post comercialización que los medicamentos y biológicos han acordado realizar.

Por lo que los patrocinadores de medicamentos aprobados deben reportar a la FDA anualmente el progreso de sus ensayos clínicos. Además la FDA publica anualmente en el Registro Federal un reporte de la información y del estatus de los estudios post comercialización y debe informar al público vía la página Web.(15)

6.8.2. NORMATIVIDAD APLICADA POR LA EMEA PARA AUTORIZACION DE ENSAYOS CLINICOS

La EMEA rastrea activamente los orígenes geográficos de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos críticos, incluidos en las solicitudes de autorización bajo el procedimiento centralizado.

En cada solicitud de comercialización, se requiere información con respecto a la ubicación y los estándares éticos aplicados con respecto a los ensayos clínicos conducidos en diferentes lugares. La EMEA cuenta con un sistema de inspecciones de Buenas Prácticas Clínicas (GCP) de rutina, existen dos factores clave en la selección de los sitios y estudios para inspecciones de rutina en presencia de poblaciones vulnerables (incluyendo niños) y de sitios de investigador en países en desarrollo, cuenta con un proceso de revisión y un programa de inspección.(9)

Las acciones que realiza la EMEA relacionadas con los ensayos clínicos incluyen:

Verificación al mismo tiempo que se realiza la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización, que las pruebas clínicas se realicen de acuerdo con los estándares éticos de GCP, debe existir transparencia de este proceso y de los resultados los cuales deben estar descritos en el Reporte de Evaluación Pública Europea (EPAR).

Las actividades de la EMEA van dirigidas al proceso de desarrollo clínico, no solo cuando se realiza una solicitud de autorización de comercialización (para la cual ya se deben haber completado las pruebas clínicas pre autorización) pero en las etapas principales antes y durante la conducción de las pruebas clínicas.

Los ensayos clínicos impactan en varias áreas de la EMEA, desde la asesoría científica, designación como medicamento huérfano e investigación pediátrica y continua hasta la finalización de opinión sobre la solicitud de autorización de comercialización y las pruebas clínicas post autorización. (9)

La EMEA tiene autoridad sobre:

- Realizar recomendaciones para el desarrollo de nuevos productos/conducción de ensayos clínicos.
- Designación de medicamento huérfano.
- Revisión de protocolo y asesoría científica.
- Plan de Investigación Pediátrica.
- Fase de pre sometimiento.

- Evaluación del MAA.
- Ensayos clínicos post-autorización
- Inspecciones (antes, durante y después de la MAA)

Otras áreas de competencia de la EMEA.

Planeación y desarrollo:

- Reconocer la aplicación práctica de estándares éticos para ensayos clínicos.
- Considerar los temas de reclutamiento de sujetos.
- Revisa las acciones en respuesta a un no cumplimiento y establecer una política.
- Asegurar enlaces con otras iniciativas tomadas por los estados miembros de la Unión Europea.

Aplicaciones prácticas:

- Entrenamiento adicional y concientización a los expertos de la EMEA, Titulares de la autorización de comercialización y Patrocinadores.
- Sometimiento, validación evaluación e inspección.
- Contribución a capacitar a los países en desarrollo en cooperación con los Estados miembros de la Comisión Europea.

Todos los ensayos clínicos realizados en la Unión Europea son registrados en una base de datos llamada EudraCT. Esta base de datos incluye todos los ensayos realizados en cualquier sitio en el mundo con niños, si la prueba es parte de un plan de investigación pediátrico como es el caso de las vacunas. (32)

La EMEA y la FDA tienen sistemas para verificar el cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y por lo tanto para inspeccionar como se realizan los ensayos clínicos en particular aquellos incluidos en las solicitudes de autorización de comercialización de productos, tanto los sitios que con más frecuencia son sujetos de inspección de buenas Prácticas Clínicas son las Clínicas de investigación de pruebas y las organizaciones de investigación contratadas por un Patrocinador

Ocasionalmente se inspeccionan otros sitios incluyendo laboratorios o instalaciones técnicas utilizadas para análisis.

Las autoridades regulatorias Estados Unidos y la Unión Europea aseguran que los ensayos clínicos realizados en su territorio sean sujetos a inspecciones de Buenas Prácticas Clínicas rutinariamente en el contexto de pruebas de investigación de medicamentos o productos biológicos nuevos como parte de una solicitud de registro.

La EMEA y la FDA cuentan con un acuerdo de confidencialidad, a partir de 2010 que facilita compartir información de a) avances de legislación y/o guías regulatorias, b) información relacionada con la autorización y supervisión de productos médicos; y c) información que incluye reportes de inspecciones de GCP sobre productos específicos.

El desarrollo clínico de los medicamentos es globalizado. En la mayoría de los casos, se utilizan las mismas pruebas clínicas para soportar la autorización de registro para EMEA que para la FDA, los sujetos que participan en los ensayos clínicos iniciales, son con frecuencia reclutados en Europa y Estados Unidos. Las Agencias Regulatorias en Estados Unidos y en la Unión Europea deben asegurar que los ensayos clínicos realizados en sus territorios y en otras regiones del mundo se han llevado a cabo de una manera ética, se han conducido de acuerdo al plan de investigación y los datos son correctamente reportados. La creciente globalización de los ensayos clínicos, complejos y de larga escala, están acoplados con los recursos para realizar las inspecciones necesarias, esto significa que solo una muestra de sitios y estudios pueden ser alguna vez inspeccionados. (32)

6.8.3. NORMATIVIDAD APLICADA POR LA COFEPRIS PARA AUTORIZACION DE ENSAYOS CLINICOS

La COFEPRIS a través de la Comisión de Autorización Sanitaria (CAS), que se encarga de expedir, prorrogar o revocar la autorización de proyectos par el empleo de medicamentos, materiales, aparatos, procedimientos o actividades experimentales en seres humanos con fines de investigación científica, respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para probar su eficacia preventiva, terapéutica o de rehabilitación.

La CAS a través del área técnica de Evaluación de protocolos de Investigación en Seres Humanos se encarga de registrar, evaluar y emitir el dictamen correspondiente respecto a la información de la “solicitud de autorización de protocolos de investigación en seres humanos”, sometida por los usuarios (industria farmacéutica, organizaciones de investigación por contrato, terceros autorizados para intercambiabilidad de medicamentos, instituciones de salud , investigadores independientes, entre otros a través del Centro Integral de Servicios (CIS) de la COFEPRIS.

La Comisión de Operación Sanitaria (COS) se encarga de realizar las inspecciones Buenas Practicas Clínicas.

La COFEPRIS también cuenta, en su página web con el Registro Nacional de Ensayos Clínicos, en donde se pueden verificar qué estudios se están llevando a cabo y sobre que medicamento. (12)

El otorgamiento de autorización de protocolos de investigación está basado en lo establecido en: El reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud que regula los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, la investigación en comunidades, investigación de productos profilácticos, terapéuticos, de investigación farmacológica, de bioseguridad, investigación con microorganismos patógenos, etc., y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos (12).

Tabla No.8 Comparación de las tres agencias para las funciones que debe realizar una Autoridad Regulatoria, según la OMS.

	AUTORIDAD REGULATORIA	FDA	EMEA	COFEPRIS
FUNCIONES	Publica requisitos claros para la autorización de licencias y productos para la autorización de licencias (a productos y fabricantes)	SI en el Acta de Medicamentos y Alimentos y en el CFR	SI	Si en la Ley General de Salud, en el RIS, en la FEUM, se emitirá la Norma Oficial para Registro de Medicamentos
	Vigila el desempeño de las vacunas en el campo (Farmacovigilancia)	SI a través del sistema VAERS	SI a través del ENCePP	Si mediante la Comisión de Evidencia de Riesgos y el Centro Nacional de Farmacovigilancia.
	Cuenta con un sistema de liberación de lotes	Si un procedimiento ordinario y un procedimiento simplificado	SI, ,Evalúa cada lote en el laboratorio	Si un sistema ordinario y un sistema de liberación simplificada
	Cuenta con un laboratorio para análisis	SI, en el CBER	SI el OMCLS	Si la CCAYAC
	Realiza inspecciones regulares para verificar Buenas Prácticas de Fabricación	SI	SI	Si a través de la COS
	Evalúa Ensayos clínicos	SI mediante el programa de bio investigación BIMO	SI	Si, a través de la CAS y el COS

**6.9. LIBERACION DE VACUNAS EN CONTINGENCIAS
SANITARIAS
VACUNA DE INFLUENZA PANDEMICA AH1N1**

6.9. LIBERACION DE VACUNAS EN CONTINGENCIAS SANITARIAS.

Vacuna de Influenza Pandemica AH1N1.

Desde 1977, el virus de Influenza A subtipo H1N1 y H3N2 y los virus de influenza tipo B han sido de circulación global en humanos, la vacuna actual es trivalente y es formulada para prevenir la influenza causada por estos virus.

La influenza pandemica ocurrió cuando un nuevo subtipo de hemaglutinina de virus tipo A emerge en una población que no ha sido expuesta y tiene poca o nula inmunidad. Durante el siglo XX han ocurrido tres pandemias de influenza. Las cepas pandemicas pueden desarrollarse mediante reacomodo genético de dos virus co- circulantes uno de los cuales puede ser originado en un animal reservorio y el otro de origen humano. Este reordenamiento dio lugar a la emergencia en el año 1957 de la cepa pandemica H2N2 y en 1968 de la cepa H3N2.

Estudios recientes sugieren que la cepa pandemica del año 1918-1919 ha proporcionado información importante sobre los factores de virulencia de los virus de influenza.

En años recientes las infecciones humanas con los virus de influenza aviar han incrementado la posibilidad del surgimiento de un pandemia con una cepa que sea fácilmente distribuida entre los humanos, en particular las cepa H5N1. Las cepas de este subtipo son altamente virulentas con una tasa de mortalidad aproximadamente del 50% entre los casos clínicos confirmados.

En el año 2009 cuando en México con estricto apego a lo que establece el Reglamento Sanitario Internacional, informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre una potencial epidemia de influenza que inicialmente se pensaba pudiera estar relacionada al virus de la influenza aviar A (H5N1). La teoría planteaba que provendría del continente asiático, toda vez que éste estaba siendo afectado y presentaba casos de influenza por este virus, documentando cientos de reportes entre humanos, con una letalidad superior al 60%. (33)

Como consecuencia de ello, y en vista de que Estados Unidos también documentara casos atípicos de IRAs, la Directora General de la OMS dejó establecido que la situación sanitaria constituía una emergencia de salud pública de importancia internacional, la cual fue cobrando mayor magnitud, como lo ejemplifican las distintas fases que se alcanzaron dentro del plan de contingencia prepandemica, hasta llegar a la declaración oficial de pandemia por virus de influenza A (H1N1). (33)

Para la OMS una de las prioridades en la seguridad de salud mundial son las estrategias para reducir el tiempo entre una emergencia de pandemia por virus de influenza y la disponibilidad de vacunas efectivas, siendo un componente principal promover la convergencia entre autoridades regulatorias nacionales sobre evaluaciones regulatorias para asegurar la calidad, seguridad y eficacia de vacunas humanas contra influenza. La OMS con el soporte de varias agencias regulatorias incluyendo la FDA realizó varios grupos de trabajo que incluían a países fabricantes y países que pretendían fabricar vacuna de influenza.(30)

El objetivo de los talleres era conformar una red de autoridades clave encargadas de la regulación y desarrollo de guías para la preparación de vacunas de influenza pandémicas.

Preparándose así guías basadas en las discusiones de varios talleres y con la información con que se contaba.

Las guías fueron destinadas para otorgar a las autoridades regulatorias y a los fabricantes la mayor cantidad de datos posibles sobre la regulación de vacunas de influenza pandémicas., para tomar en cuenta al evaluar la seguridad y eficacia de las vacunas candidato y los requerimientos para la efectiva vigilancia post comercialización de las vacunas pandémicas.

Las guías tenían la intención de cubrir los siguientes escenarios:

-Vacunas desarrolladas durante los periodos inter pandémicos en anticipación a una pandemia de influenza

- Vacunas que se desarrollan durante el periodo interpandemico, en anticipación de una pandémica de influenza.
- Vacunas que se desarrollan para propósitos de almacenamiento
- Vacunas que se desarrollan una vez que se ha declarado la pandemia de influenza

En relación a la autorización de vacunas en una emergencia, derivado de estos talleres, la OMS indica que se debe contar con estrategias regulatorias definidas para la autorización de vacunas de influenza en el caso de una pandemia. Y opciones de emergencia en caso de que se necesite de una vacuna pandémica antes de que sea autorizada.

Las guías trabajadas incluyen claves científicas y elementos administrativos en el proceso de autorización de vacunas de influenza lo que ayuda a otras autoridades regulatorias a determinar antes de la declaración de una pandemia, su capacidad regulatoria y realizar los cambios a la regulación los mecanismos que debe implementar la autoridad regulatoria ante una emergencia.

A continuación revisaremos la normatividad que sigue cada una de las 3 agencias investigadas en este trabajo y la concordancia con lo sugerido por la OMS. (30)

6.9.1. Liberación de vacuna de Influenza Pandémica A (H1N1) por FDA.

La licencia o registro de vacunas pandémicas de influenza puede ser obtenida a través del sometimiento de un BLA de acuerdo con lo que marca el CFR 21 601.2 o mediante aprobación acelerada como marca el CFR21 parte 601 subparte E , en donde se encuentran las recomendaciones para los datos clínicos necesarios para la aprobación de vacunas pandémicas aplica para ciertos productos que han sido estudiados por su seguridad y efectividad en tratamientos de enfermedades serias y que proveen u beneficio terapéutico a los pacientes sobre tratamientos existentes.(19)

La FDA concede aprobación para comercializar un producto biológico con base en estudios clínicos adecuados y bien controlados las cuales establecen que el producto biológico tiene un efecto que es razonablemente basado en epidemiología, terapéutica pato-fisiología u otra evidencia.

Esta aprobación esta sujeta a que en estudios clínicos posteriores permita verificar y describir su beneficio clínico. (19)

Existe otro proceso que indica aprobación con restricciones para asegurar seguridad de uso.

Si la FDA concluye que un producto biológico muestra ser efectivo puede ser usado si la distribución o el uso son restringidos, la FDA solicitará restricciones postcomercialización para asegurar el uso seguro del producto biológico tales como:

- a) Distribución restringida a ciertas personas con entrenamiento especial o experiencia.
- b) Distribución condicionada a procedimientos médicos específicos.
- c) Las limitaciones impuestas deben ser adecuadas con el perfil de seguridad para el producto biológico de interés.

Cuando se trata de la aprobación de una vacuna pandémica de Influenza de un fabricante que tiene una licencia de vacuna estacional inactivada en donde el producción es igual al de la vacuna pandémica en donde los beneficios han sido confirmados en un estudio postmarketing y el proceso de fabricación utilizado par la vacuna pandémica es el mismo que para el producto que esta autorizado, las pruebas de inmunogenicidad clínica son necesarias para determinar la dosis apropiada para una vacuna pandémica candidato.

Estas pruebas deben incluir una valoración de la seguridad. Los patrocinadores deben mostrar los planes para colectar información adicional de efectividad y seguridad cuando la vacuna es utilizada. (19)

Todos los sometimientos para obtener una autorización inicial de vacuna pandémica deben ser sometidos como BLA es cual debe contener un nombre y marca específica para vacuna pandémica. Para patrocinadores que cuenten con una licencia de vacuna de influenza estacional inactivada que requieran someter un BLA para vacuna de influenza pandémica que utilice el mismo proceso de fabricación, el BLA debe hacer referencia al BLA original incluyendo los datos no clínicos, químicos, de fabricación y de control del BLA original.

Autorización de uso por emergencia.

Bajo determinación y declaración del Secretario del Departamento de Salud y Servicios Humanos que existe una emergencia de salud pública (o el potencial desarrollo de una emergencia) que afecta, o tiene un potencial significativo que afecte la seguridad nacional, la Secretaría pueda autorizar el uso de un producto:

- Para tratamiento de una enfermedad seria.
- Cuando es razonable que el producto es efectivo en diagnóstico, tratamiento o prevención de una enfermedad o condición seria.
- Cuando no existe una alternativa viable adecuada aprobada.
- Cuando el beneficio es mayor que el riesgo.

Si durante el curso del desarrollo ocurre que un producto no aprobado o el uso no aprobado de un producto puede ser apropiado para uso bajo una autorización de emergencia si la declaración de emergencia ocurre antes de que concluya el proceso de desarrollo y en particular si el producto es suficientemente prometedor para que la Estrategia de Reserva Nacional pueda considerar adquirirlo para uso en la emergencia, las agencias de gobierno y los patrocinadores deben enfocarse en asegurar que se entreguen todos los datos posibles a la FDA.

Los datos pueden ser entregados a través del sometimiento de un pre-IND o IND y la discusión de los planes actuales y futuros de desarrollo, esto podría ser caracterizado como una pre autorización de uso en emergencia.

La FDA entonces estimará la habilidad de los datos para soportar una Autorización de uso bajo emergencia y poder dar consejo sobre estudios adicionales y datos que puedan ser necesarios para el desarrollo y soportar y justifica el uso en emergencia.

El uso de un producto bajo una autorización de emergencia está limitado a la duración de la declaración de emergencia (y permitir a los pacientes terminar su tratamiento que iniciaron cuando empezó la emergencia).

El análisis de si los datos y la información soporte utilizados en la autorización de uso por emergencia requerida y el tiempo que se llevara a cabo dependerá de varios factores: si los datos provistos son apropiados, la naturaleza de la emergencia, y lo apropiado y viable de las alternativas aprobadas. Por lo que el sometimiento del avance y la discusión de la información para los estudios completos y propuestas para estudios adicionales serán críticas para minimizar el tiempo requerido para evaluación adicional después de declarada la emergencia.

Bajo una autorización de uso en una emergencia son aplicadas condiciones específicas de autorización la cual puede incluir el requerimiento para informar a los trabajadores de la salud o pacientes sobre el status del producto para identificar y comunicar la información sobre el riesgo potencial y los beneficios del producto y dar la opción de aceptarlo o rechazarlo.(19)

De acuerdo con el Departamento de Salud y Servicios Humanos el plan de Influenza pandémica en el caso de que la pandemia se extienda rápidamente y la vacuna sea necesaria antes de que se complete el proceso de licencia los departamentos de salud del estado y locales deben prepararse para distribuir vacunas como IND provistas por la FDA.

El suministro de un producto IND requiere un estricto inventario, una forma de consentimiento firmada para cada vacuna y un reporte de los eventos adversos específicos. Además el suministro de un IND requiere aprobación de revisiones y aprobaciones de consejos de salud en hospitales, departamentos de salud y otros lugares de distribución de vacuna. (19)

Tabla No. 9 Normatividad aplicada por la FDA para la liberación de vacunas en contingencias sanitarias el caso de la vacuna de influenza pandémica AH1 N1. (40)

TIPO DE SOMETIMIENTO	REQUERIMIENTO
Solicitud de Licencia de Biológicos (BLA) Tramite Normal	Todos los mencionados para una licencia normal. Revisión del BLA 10 meses. Revisión previa 6 meses
Solicitud de Licencia de Vacuna de Influenza Anual	Sometimiento de un suplemento de aprobación sobre un BLA existente para el cambio de cepas (cepas anuales, a partir de las cepas circulantes.
Vía regulatoria pandémica propuesta	Suplemento al BLA o aprobación acelerada de un nuevo BLA.
Vacuna prepandémica	La FDA trata las cepas pandémicas como un cambio de cepa a la influenza anual por lo que solo requiere un suplemento al BLA existente
Uso prepandémico. Requerimientos de Calidad y Fabricación	Controles adecuados y caracterización permite el uso de tecnologías recombinantes o celulares para la producción. Para virus silvestre o reasortante
Requerimientos clínicos	Suplemento del BLA: Pruebas clínicas limitadas, datos adecuados de seguridad y Un nuevo BLA: Datos de pruebas clínicas post marketing, protocolos datos de seguridad.
Aprobación acelerada de emergencia	Aprobación acelerada de un nuevo BLA para tratamiento de enfermedades serias. Autorización de uso de emergencia

6.9.2. Liberación de vacuna de Influenza Pandémica A (H1N1) por EMEA.

La EMEA propone el siguiente procedimiento regulatorio para una pandemia.

La perspectiva de la EMEA es que la vacuna pandémica sea significativamente diferente de la vacuna anual, la estrategia de EMEA radica en la evaluación de un dossier pre-pandémico durante el periodo inter-pandémico en donde se pueden evaluar la calidad y los estudios no clínicos. Una vez que sea declarada la pandemia, los fabricantes tienen que someter una variación tipo II para introducir la información sobre la cepa pandémica actual.

El objetivo de autorización del dossier principal es proveer una autorización fast-track de vacunas de influenza pandémicas como nuevas autorizaciones de comercialización no como una variación de la vacuna estacional.

Considera la mayoría de los aspectos científicos así como la información del producto (información para paciente y médico) antes de una pandemia y puede ser aprobado durante el periodo inter-pandémico.

La EMEA cuenta con la guía “Resumen central de las características de un producto para vacunas de influenza pandémicas (SPC)”, el objetivo de esta guía es estandarizar el SPC para todas las vacunas inactivadas contra influenza pandémica así facilita el sometimiento de dossiers.

Siguiendo esta guía la información del producto será aprobada como parte de la autorización del dossier y solo se realizarían mínimos cambios como parte de la aprobación de la variación pandémica (solo información relacionada con la cepa). La vacuna pre-pandémica será producida de la misma manera que la vacuna pandémica y con el mismo contenido de antígeno que la futura vacuna pandémica.

Requiere también pruebas pre-clínicas para establecer seguridad e inmunogenicidad y pruebas clínicas con la vacuna pre-pandémica para verificar seguridad y eficacia y establecer la dosis y el esquema de vacunación y los siguientes requerimientos especiales de calidad, fabricación y datos clínicos.(36)

- Desarrollo y prueba de la vacuna de referencia.
- Proceso de producción de vacuna, sistema lote-semilla incluyendo la prueba de agentes adventicios.
- Formulación y prueba de preservativos antimicrobianos en viales multidosis.
- Estandarización de vacuna incluyendo el desarrollo de pruebas alternativas
- Adyuvante

- Estabilidad de la vacuna incluyendo el protocolo de pruebas de estabilidad para vacuna pandémica.
- Estudios de Inmunogenicidad en modelos animales
- Evaluación no clínica de la seguridad de la vacuna.
- Para adyuvantes nuevos con los que no se ha tenido experiencia en humanos el perfil de seguridad del adyuvante solo y en combinación con el antígeno del virus de la influenza deben ser investigados.
- Se deben realizar experimentos de reto utilizando ratones, hurones y otros animales a menos que el aplicante justifique el porque no realiza los experimentos.
- Se deben presentar los resultados de los estudios de inmunogenicidad post autorización en adultos sanos de varios grupos de edad y en niños.
- Se debe presentar la caracterización de la respuesta inmunológica a la vacuna prepandémica si no se cuenta con las pruebas de eficacia no se encuentran aun disponibles.(36)

Aprobación acelerada de uso en emergencias y suministro.

En el caso de que una vacuna pandémica fuera necesaria para proteger a la comunidad Europea antes de que el dossier sea aprobado, la EMEA tiene opciones para autorizaciones de emergencia.

Una autorización de uso en emergencia se da cuando existe una interacción muy cercana entre el fabricante y la EMEA después del anuncio de una pandemia y los primeros lotes de vacuna han sido producidos. Durante este periodo el fabricante deberá someter datos sobre fabricación, control, cualquier dato preclínico y datos clínicos relevantes sobre cepas parecidas a la pandémica, esta información debe ser evaluada en un proceso de revisión antes de un sometimiento formal para vacuna pandémica.

Una vez que la aplicación ha sido sometida, Europa tiene dos opciones de legislaciones ya listas que pueden ser utilizados solas o en combinación para aprobar vacunas pandémicas con base en datos muy limitados después de que la vacuna se encuentre disponible.

- a) El proceso de revisión acelerado (máximo 150 días, puede ser reducido teniendo acuerdos con el CHMP).
- b) El proceso de autorización de comercialización condicional el cual permite en el caso de productos médicos que serán utilizados en situaciones de emergencia en respuesta a una amenaza ala salud publica para autorización con datos limitados. En situaciones de emergencia como una autorización de comercialización condicional concedida incluso si los datos clínicos, no clínicos y de calidad no se

encuentran disponibles al momento del sometimiento, las autorizaciones de sometimiento son vinculadas a compromisos estrictos para entregar los datos clínicos no clínicos faltantes en un periodo de tiempo definido.(36)

Fig.14 Autorización de vacunas de Influenza Pandémica por EMEA utilizando el procedimiento de Expediente simulado.

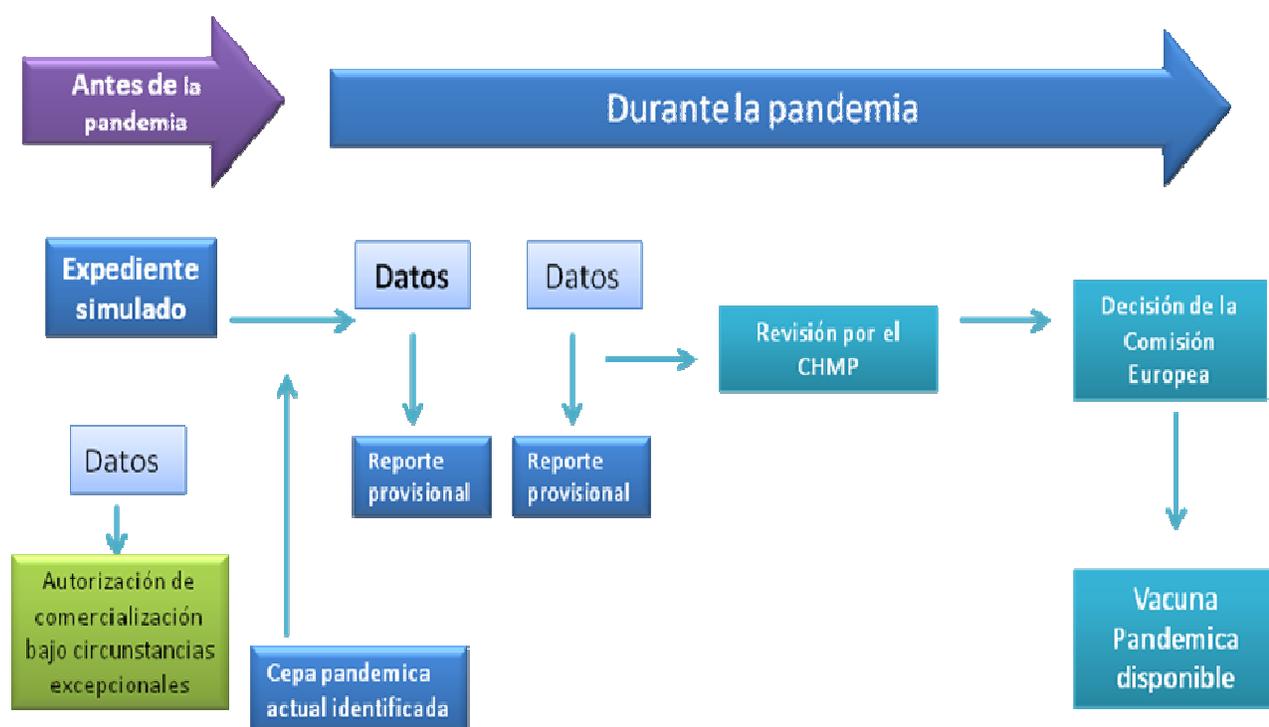
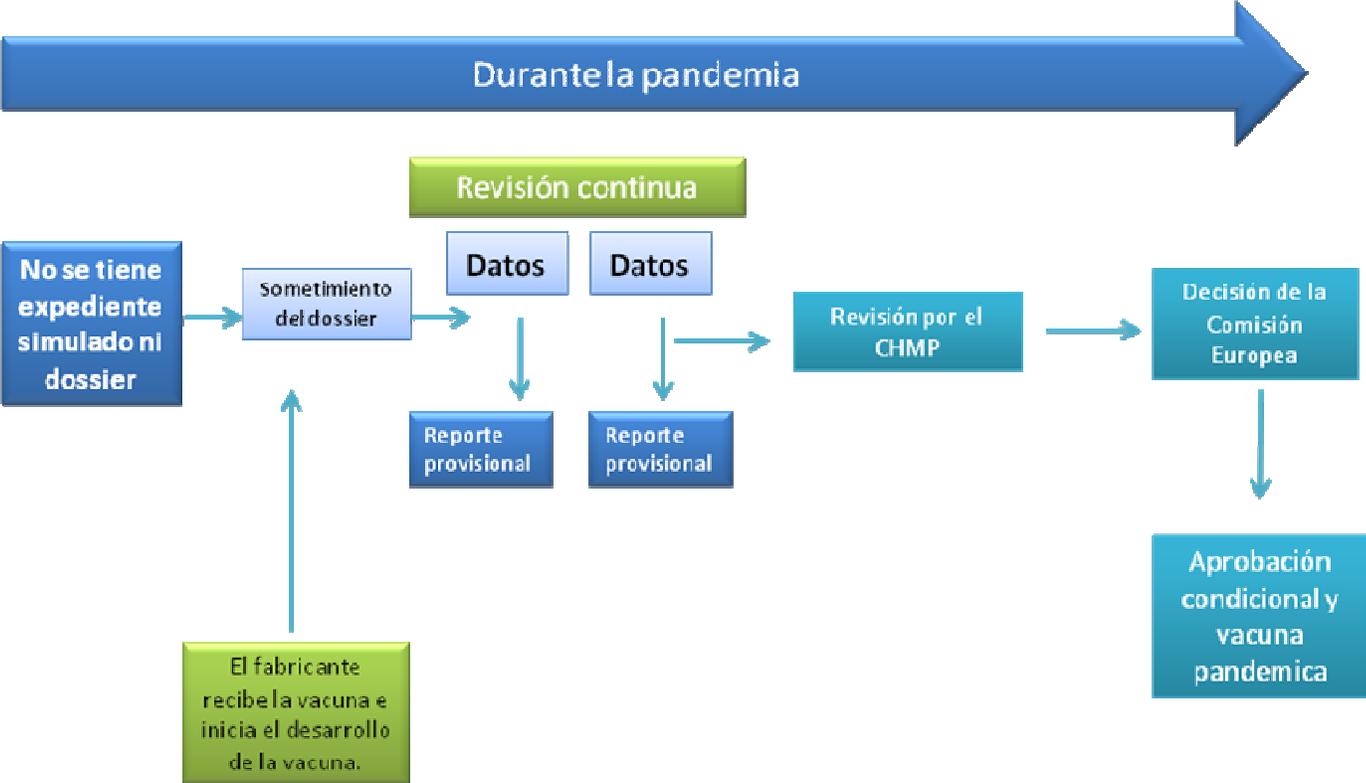


Fig. No. 15 Autorización de vacuna pandémica por EMEA utilizando el procedimiento de emergencia.



6.9.3. Liberación de vacuna de Influenza Pandémica A (H1N1) por COFEPRIS.

La Legislación Mexicana, establece en el acuerdo por el que se emiten los lineamientos a que se refiere el artículo 43 del Reglamento de Insumos para la Salud que cuando existen brotes epidémicos o prevención de riesgos inminentes a la Salud Pública ó declaración de pandemia, el Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud, solicitará a la COFEPRIS la liberación simplificada de las vacunas necesarias para la contención del brote o prevención de riesgos.

La COFEPRIS considera el historial de calidad y de eventos adversos asociados al producto y si considera procedente autoriza la liberación de los productos en un plazo de 5 días hábiles, tomando en cuenta que México no es un país productor de vacuna de influenza, únicamente importador y distribuidor. (29)

En México, con relación a la preparación ante una pandemia de Influenza se contó con un Acuerdo por el cual se establecía la obligatoriedad para desarrollar una Estrategia Operativa Multisectorial del Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza”, publicado en el Diario Oficial de la Federación con fecha 3 de agosto de 2007, las Compañías Farmacéuticas productoras de vacuna de influenza estacional tuvieron a bien preparar el dossier de registro para vacuna de influenza pandémica mismo que sometieron a COFEPRIS con la finalidad de tener un registro de vacuna pandémica autorizado para contingencia.(33)

La Obtención de Registro Sanitario, se llevo a cabo de manera ordinaria tomando en cuenta que la cepa que se esperaba desencadenara la pandemia fuera la cepa del virus A (H5 N1), sin embargo la declaración de pandemia ocurrió antes de que los registros sanitarios fueran autorizados y el 25 de abril de 2009 , el gobierno Federal emitió el decreto presidencial por el que se ordenan diversas acciones en materia de salubridad general, para prevenir, controlar y combatir la existencia y transmisión del virus de la influenza.

Este procedimiento asemeja al que aplica EMEA cuando autoriza una modificación del registro autorizado solamente por cambio de cepa.

Para prevenir y controlar el brote de influenza en el año 2009, la Comisión Federal para la (COFEPRIS) en materia de importación, trabajó para otorgar de manera expedita las autorizaciones de insumos para la salud relacionados con el virus de la influenza, se autorizaron registros sanitarios de medicamentos y dispositivos médicos que se encontraban en proceso. (12)

Finalmente, se realizaron acciones de muestreo y liberación de vacunas contra la influenza A (H1N1) en donde se consideró una modificación al trámite de Permiso para Venta y Distribución de productos Biológicos, que consistió en verificar y tomar muestras de la vacuna pandémica a su llegada al aeropuerto Internacional del

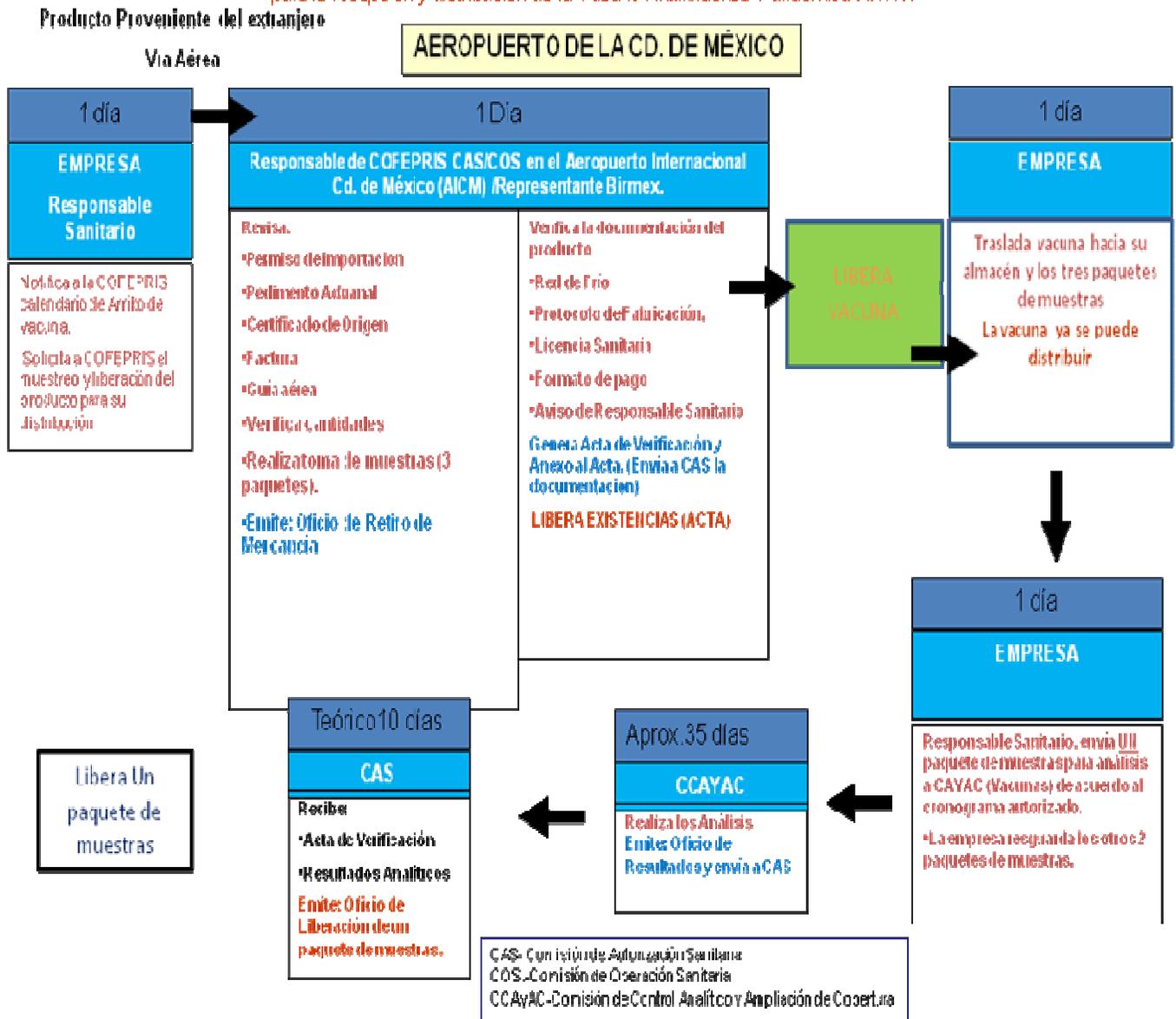
Ciudad de México y no en las instalaciones del laboratorio distribuidor, esto permitió hacer más ágil el proceso de liberación de vacuna bajo la condición de realizar los análisis correspondientes a las muestras tomadas aunque la vacuna se liberara antes de concluir las pruebas analíticas y también se solicitó realizar los ensayos clínicos correspondientes de la vacuna en México.

En este caso hubiera sido recomendable realizar únicamente las pruebas más importantes recomendadas por la OMS. (Figura No.16)

Fig. No. 16 Procedimiento para liberación de vacuna Pandémica por COFEPRIS

PROCEDIMIENTO PARA EL MUESTREO Y LIBERACIÓN DE VACUNA ANTIINFLUENZA PANDÉMICA

PROCEDIMIENTO DE EMERGENCIA de Acuerdo al Oficio No. S00 458 2009 de fecha 6 de Octubre de 2009. FIRMADO POR EL COMISIONADO FEDERAL DE COFEPRIS relativo a los lineamientos a seguir para la recepción y distribución de la Vacuna Antiinfluenza Pandémica AH1N1



6.9.4. COMPARACION DE LAS TRES AGENCIAS PARA LOS REQUISITOS DE LIBERACION DE VACUNAS EN CONTINGENCIAS SANITARIAS

Tabla No. 10 Comparación de requisitos liberación en Contingencias Sanitarias. Vacuna de Influenza Pandémica		
FDA	EMA	COFEPRIS
<ul style="list-style-type: none"> • Declaración de Emergencia Sanitaria. <p>Sometimiento de un suplemento pre aprobación a la Licencia existente o se hace una aprobación acelerada a la Licencia existente.</p> <p>Revisión por FDA de la cepa pandémica, si es una cepa diferente a la de las cepas de la vacuna de influenza anual solamente se solicita el sometimiento del BLA que se sometió al inicio</p> <p>Con controles y caracterización adecuados la FDA permite el uso de tecnologías de células recombinantes, o reordenamientos.</p> <p>El suplemento del BLA se debe contener pruebas clínicas limitadas y datos adecuados de seguridad y el Nuevo BLA debe contener datos de las pruebas clínicas, protocolos de estudios postcomercialización y datos de seguridad.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Declaración de Emergencia Sanitaria <p>Sometimiento y aprobación del dossier prepandémico durante el periodo intrepandémico para la evaluación de la autorización fast-track . Una vez que sea declarada la pandemia debe ser sometido un dossier para la aprobación fast track.</p> <p>Se debe someter un protocolos de pruebas clínicas prepandémicas</p> <p>Información del dossier:</p> <p>Requerimientos de Calidad y Fabricación:</p> <p>Información sobre seguridad viral</p> <p>Vacunas de referencia desarrollo viral y prueba</p> <p>Proceso de producción de los lotes semilla de vacuna</p> <p>Formulación.</p> <p>Estandarización de vacuna</p> <p>Adyuvantes</p> <p>Datos de Estabilidad y protocolos.</p> <p>Inmunogenicidad y seguridad.</p> <p>Adyuvantes nuevos</p> <p>Experimentos de reto</p> <p>Datos clínicos Humanos</p> <p>Formulación.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todos los criterios para las vacunas de influenza anuales • Establecer compromisos postautorización • En caso de que ocurra la pandemia antes de que se apruebe el dossier prepandémico, se utiliza una autorización de emergencia manteniendo una interacción muy cercana entre el fabricante y la EMA • Se realiza un proceso acelerado de revisión máximo 150 días • Se concede una autorización de comercialización en caso de una crisis de salud pública. 	<ul style="list-style-type: none"> • Declaración de Emergencia Sanitaria • México no Fabrica vacuna, solo la comercializa. • Los fabricantes deben contar con un dossier prepandémico . • La COFEPRIS otorgará la autorización de comercialización de la vacuna pandémica, teniendo los antecedentes del dossier prepandémico, evaluando el cambio de la cepa. • COFEPRIS solicita que todos los lotes sean analizados aun después de que el producto haya sido aplicado.

6.10 IMPACTO DE LA REGULACION EN LA DISPONIBILIDAD DE VACUNAS

6.10 IMPACTO DE LA REGULACION EN LA DISPONIBILIDAD DE VACUNAS

En Estados Unidos en los años 2001 a 2005 surgió una preocupación de los Servicios de Salud por el desabasto de vacunas, por lo que se realizaron diferentes talleres para analizar este problema y revisar las posibles causas, en una publicación realizada por Klein et al, se menciona que los Estados Unidos han perdido la capacidad de producir vacunas propias, ya que debido a la fusión de compañías, estas ya no encuentran rentable fabricar vacunas, así también el tratar de apegarse al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación impuestas por la FDA las compañías se ven obligadas a renovar sus plantas productoras, lo que es costoso y esto también los hace abandonar la producción de vacunas. (34)

Otro factor por ejemplo ha sido la recomendación de eliminar o disminuir del tiomersal como preservativo, lo que ha forzado a compañías a cesar la producción, por ejemplo la Compañía Wyeth dejó de producir toxoides diftérico y tetánico, el hecho de que una compañía deje de producir una vacuna implica un desabasto ya que algunas vacunas solo son producidas por un solo fabricante.

Por ejemplo en el caso de la vacuna TD se producían 16.1 millones de dosis en el año de 1998 y para el año 2001 se produjeron solo 9.7 millones de dosis. (34)

También las vacunas, como otros productos son sometidas a evaluación económica por parte de las compañías productoras, ya que estas últimas deben recuperar la inversión y las vacunas compiten con otros productos de la misma compañía, además de que las vacunas solo son aplicadas una sola vez y otros medicamentos son aplicados frecuentemente o en un esquema regular.(34)

En el caso del impacto que ha tenido la regulación sobre la disponibilidad de vacunas en los Estados Unidos, la cual corresponde a la FDA quien tiene la Responsabilidad de asegurar la seguridad y efectividad de los productos biológicos para uso en humanos lo que incluye la regulación del desarrollo de una vacuna, análisis y autorización, el monitoreo de los productos y que las instalaciones de producción cumplan con las BPF's, cuando los estándares de BPF's cambian esto implica un incremento en el costo de producción de vacunas debido a los cambios en los estándares de fabricación, las compañías productoras se quejan sobre los nuevos procesos de inspección ya que manifiestan que son excesivos en cuanto a requerimientos administrativos. Entonces las compañías deben decidir qué tan costo-efectivo es continuar con la producción.

También las compañías se enfrentan a problemas como la importación-exportación de vacunas ya que cada país tiene una regulación diferente, entonces los procesos de importación-exportación son complejos y costosos y para que las compañías lleven sus productos a diferentes mercados representan obstáculos para responder cuando hay desabasto.(34) En las revisiones que se han llevado a cabo en los talleres mencionados se concluye que las

vacunas son medicamentos, sin embargo son muy diferentes a otros fármacos y su regulación debe ser diferente, por lo que su revisión debe ser realizada por un Comité especial para productos biológicos el cual debe ser flexible para que se asegure continuidad en la producción sin perder seguridad y eficacia. (34)

Y se deben realizar esfuerzos para hacer más eficiente los procesos regulatorios lo que implica principalmente una comunicación muy cercana entre la FDA y los productores con la finalidad de acelerar el desarrollo y aprobación y determinar si la legislación actual es óptima para asegurar la disponibilidad de las vacunas o si hay que realizar algún cambio.

Se plantea trabajar intensamente en lograr una armonización de la regulación entre países y regiones lo que reduciría la complejidad y costo de llevar un producto al mercado, la FDA ha trabajado en este aspecto siendo miembro de la ICH, con la finalidad de contar con vacunas en caso de una emergencia y permitir la autorización de productos temporalmente que hayan sido liberados en otro país bajo procedimientos semejantes. (34)

En Europa, la regulación de vacunas cuando se trata de vacunas pediátricas, recae en el Comité para medicamentos pediátricos, por lo que la disponibilidad de vacunas, según una revisión realizada por el EVM (European Vaccine Manufacturers), indica que para que se llegue a autorizar una vacuna en el mercado existe una excesiva carga administrativa que impacta en el desarrollo y registro de vacunas pediátricas y proponen realizar acercamientos con la EMEA y El Comité de Medicamentos Pediátricos para evitar que la legislación sea una barrera para el desarrollo y para la innovación.(35)

Mencionan que el desarrollo de una vacuna es un proceso largo y los ensayos clínicos juegan un papel esencial durante este proceso, ya que llevar a cabo ensayos clínicos es complejo por todo lo que implica: un equipo entrenado, estándares de alta calidad y vigilancia regulatoria robusta además de que los ensayos clínicos se deben realizar en las regiones en donde la enfermedad objetivo es endémica, y las autoridades regulatorias solicitan a las compañías realizar ensayos clínicos en las poblaciones locales antes de autorizar las vacunas.(35)

Así el EVM después de realizar un análisis encontró que el tiempo consumido para obtener un acuerdo de Plan de Investigación Pediátrico va de 131 a 733 días con un promedio de 312 días.

Así entonces las compañías prefieren tener una reunión previa con el comité de Medicamentos Pediátricos antes de iniciar los ensayos clínicos y en la mayoría de los casos el tiempo invertido en el diseño de los estudios y la discusión antes de la aprobación da lugar a retrasos en la disponibilidad de las vacunas para la población pediátrica. (35)

En México, el impacto que tiene la regulación sobre la disponibilidad de las vacunas radica en que de las nueve vacunas que se aplican en el país solo 2 se producen en México, lo que implica una dependencia de fabricantes

extranjeros, por ello nos enfrentamos a problemas como el registro de nuevos productos, lo que con la regulación actual el tratar de registrar una vacuna extranjera como medicamento nuevo implica que se tengan que realizar ensayos clínicos en México para demostrar seguridad y eficacia, así también la Regulación Sanitaria se ha vuelto mas rigurosa lo que ha obligado a diferentes compañías a desaparecer y a otras a tratar de cumplir con estas nuevos lineamientos. Si bien estos cambios han impulsado el crecimiento de las compañías y cumplimiento con las exigencias, los trámites administrativos aún consumen mucho tiempo por ejemplo una autorización de registro de medicamento nuevo tarda hasta 3 años, actualmente la Autoridad Regulatoria Mexicana ha trabajado intensamente en reconocer algunos documentos para simplificar tramites, como por ejemplo los Certificados de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación de países como Japón, Estados unidos, Canadá y Brasil y otro tipo de documentos como estudios de estabilidad, así también, se han establecido carriles especializados de atención como el carril para modificaciones administrativas de registros sanitarios.

COFEPRIS ha fomentado la apertura de esta Comisión con la Industria lo que ha dado lugar a que los tramites fluyan de una manera más eficiente y ha permitido el acercamiento de la Industria con la Autoridad y llegado a acuerdos para trabajar en conjunto y tener las vacunas disponibles para las campañas Nacionales de Salud o como en el caso de la vacuna de Influenza Estacional del año 2012 en donde tras varias reuniones y teleconferencias se logró contar con la vacuna con 2 semanas de anticipación a lo programado.

Si bien se tiene una dependencia extranjera de vacunas las autoridades de Salud consideran los tiempos que se invierten en la Regulación y realiza la adquisición de vacunas tomando en cuenta los tramites de importación y liberación de lotes, así también la COFEPRIS tomando en cuenta el historial de calidad y de aplicación de vacunas sin reacciones adversas graves así como el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de las Compañías extranjeras productoras modifico el Artículo 43 del Reglamento de Insumos para la Salud, lo que permitió a los fabricantes contar con un Permiso de inclusión al programa de Simplificación para contar con vacunas disponibles para su aplicación en menos tiempo, es decir liberándolas mediante revisión documental únicamente con la revisión de los protocolos de fabricación y cumplimiento con la Red de Frio.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSION.

En el presente trabajo se realizó una revisión de 3 agencias reguladoras (FDA, EMEA Y COFEPRIS) enfocada a los aspectos necesarios para la utilización de vacunas, de acuerdo con lo que establece la OMS tomando en cuenta la importancia que tiene una vacuna como una intervención que permite controlar enfermedades infecciosas.

Inicialmente se revisó la estructura y organización de cada una de las agencias, con la finalidad de conocer como se organizan y los principios que las rigen encontrando principalmente similitudes entre ellas.

El ámbito de operación de las tres agencias es prácticamente el mismo, las 3 agencias regulan el control, supervisión y autorización de establecimientos, medicamentos y dispositivos médicos, la EMEA no controla alimentos.

Cabe mencionar que la EMEA es una autoridad regulatoria que rige a varios países, que son miembros de la Unión Europea y FDA y COFEPRIS son autoridades Nacionales.

La misión de las 3 agencias esta enfocada a la protección de la población contra riesgos sanitarios, mejorar la salud publica y la regulación de medicamentos, resaltando que COFEPRIS menciona en su misión la protección durante emergencias sanitarias y la protección a factores ambientales, bebidas alcohólicas y no alcohólicas y la publicidad, en cambio la FDA no regula la publicidad, las bebidas alcohólicas, juguetes, drogas ilegales, restaurantes, etc. La EMEA tiene un ámbito de operación mas reducido, pero es una Autoridad que se apoya de otros países miembros de la Comunidad Europea y ejerce sus acciones en varios países.

En cuanto a los principios que manejan estas agencias coinciden en el trabajo en equipo y mejora continua, la FDA y EMEA resaltan el impacto en la salud pública y excelencia en el trabajo, COFEPRIS en cambio enfatiza en valores que el personal debe desarrollar.

La estructura organizacional de las 3 agencias resalta que son agencias gubernamentales que dependen de los ministerios de salud , la FDA en cuestión de productos Biológicos cuenta con un el Centro de Evaluación de Biológicos e Investigación (CBER) que se dedica específicamente a la regulación de Biológicos en donde se encuentran las vacunas, este Centro se encuentra muy fortalecido con grupos de expertos, cuenta con una organización propia y soporta las decisiones que toma la FDA en la aprobación y monitoreo de productos biológicos.

La EMEA dentro de los Comités que la conforman cuenta con el Comité para medicamentos de uso Humano el cual tiene grupo de trabajo para biológicos y un grupo de trabajo para vacunas que tiene funciones específicas,

organización y reglas propias y esta formado por expertos certificados que tienen roles específicos, este grupo trabaja estrechamente e informa directamente a la EMEA.

La COFEPRIS cuenta con 6 comisiones, entre estas se encuentran la Comisión de Autorización Sanitaria que es la que se encarga de regular lo referente a medicamentos y dentro de estos se encuentran las vacunas, hasta el año 2012 con la certificación de COFEPRIS por parte de la Organización Panamericana de la Salud como autoridad reguladora Regional para medicamentos y vacunas se creó un grupo interno que se encarga de la revisión de vacunas, así también para la emisión de registros de vacunas se cuenta con el Comité de Moléculas Nuevas que está conformado por un grupo de expertos que emiten su opinión para la aprobación de registros de productos biológicos, COFEPRIS tiene considerado fortalecer el grupo de revisión de vacunas. La filosofía actual de COFEPRIS es de apertura con la Industria y trabaja de manera muy cercana también con las áreas encargadas de los programas de vacunación como son la Subsecretaría de Promoción de la Salud y el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia para coordinar la disponibilidad de vacunas seguras y eficaces para las campañas de vacunación.

De acuerdo a lo que la OMS recomienda sobre las atribuciones, facultades con las que debe contar una autoridad Regulatoria Nacional para ser funcional tales como atribuciones establecidas en la legislación y reglamentos complementarios, estar facultada para otorgamiento de licencias para medicamentos y establecimientos, facultades para conceder, modificar, suspender o retirar licencias de comercialización, facultad para supervisar de forma sostenida la calidad de las vacunas que se utilizarán en el país, las tres agencias cumplen con estos criterios, La FDA y la EMEA cuentan con Centros especializados para la evaluación y autorización de vacunas que son el CBER y el Grupo de trabajo para evaluación de vacunas respectivamente.

Sin embargo COFEPRIS no cuenta con un grupo de expertos dedicados exclusivamente a la evaluación de vacunas, como se puede observar en la tabla No. 4

Normatividad aplicada para obtención de Registro o Licencia Sanitarios.

Con relación al otorgamiento de Registro o Licencia Sanitaria de vacunas, las tres agencias realizan actividades muy semejantes, la FDA y la EMEA utilizan un formato común para la presentación de la información que conforma el dossier para solicitar la autorización de un registro o licencia, el CTD, este formato permite organizar los documentos que se presentarán de una manera manejable y que conoce la Autoridad Regulatoria, tanto la FDA como la EMEA.

COFEPRIS no aplica el CTD como tal pero cuenta con un documento publicado en la FEUM, que a pesar de que no se encuentra vigente es una guía y que comparándolo con el CTD la información que indica el CTD, también se encuentra relacionada en este documento.

Los requisitos que piden las tres agencias para el otorgamiento de un registro o licencia son prácticamente los mismos Tablas No.5 a 5.3.

En el formato CTD no se encontró un apartado especial de requisitos para productos de origen biológico y en los requisitos de COFEPRIS si se encontró muy claro lo referente a bancos celulares y controles de productos de origen biológico y/o biotecnológico entre los que se encuentran las vacunas.

El procedimiento de solicitud y otorgamiento de licencia o registro es semejante para las 3 autoridades, resaltando que las tres agencias sugieren que los fabricantes trabajen de manera muy cercana con la Autoridad Regulatoria a fin de que exista transparencia y entendimiento sobre el tipo de producto y el fin al que va a ser destinado.

La FDA y la COFEPRIS al ser autoridades regulatorias Nacionales únicamente cuentan con un solo procedimiento de autorización, la EMEA al ser una autoridad regulatoria de varios países cuenta con diferentes procedimientos como el procedimiento centralizado, procedimientos de autorización nacionales para productos que se encuentran fuera del procedimiento centralizado, el procedimiento descentralizado, que aplica en más de un país y procedimientos de reconocimiento mutuo.

De acuerdo a las recomendaciones de la OMS sobre las actividades que debe realizar una agencia regulatoria en cuanto al registro de medicamentos, FDA, EMEA y COFEPRIS cumplen con los aspectos que OMS recomienda como se muestra en la tabla No. 6.

LIBERACION DE LOTES

La liberación de lotes para uso y aplicación en la FDA se realiza a través del CBER, la mayoría de las vacunas que cuentan con registro sanitario se someten a pruebas analíticas junto con sus protocolos de fabricación y un resumen de los resultados, el CBER realiza algunas pruebas de laboratorio seleccionadas, la liberación o rechazo esta basada en los resultados obtenidos por el fabricante y el CBER.

La FDA cuenta con un procedimiento de liberación simplificada para productos que están extensamente caracterizados y cuentan con un historial de seguridad pureza y potencia satisfactorios este es equivalente al procedimiento que realiza COFEPRIS, resaltando también la verificación de las Buenas Practicas de Fabricación por ambas agencias.

La EMEA también evalúa las vacunas mediante análisis de cada lote por un laboratorio oficial y emite la liberación. No se encontró información sobre un programa de simplificación.

El procedimiento de COFEPRIS consiste de igual manera en evaluación de cada lote de fabricación mediante análisis en el laboratorio autorizado y emisión de un oficio de liberación, además del otorgamiento de permisos para inclusión a un programa de liberación simplificada semejante al de la FDA, que se encuentra detallado en una modificación al Artículo 43 del RIS sobre liberación de vacunas, que marca los requisitos que deben cumplir los fabricantes y solicitantes del permiso, entre estos requisitos se consideran los programas de producción e importación de biológicos que indiquen las cantidades de lotes a fabricar y/o importar, el fabricante debe entregar a la autoridad esta información para que esta última seleccione los lotes que serán liberados mediante este procedimiento, debido a que esta autorización se otorga a vacunas y estas se manejan en el sistema de Red Fría, la COFEPRIS considera crítico al cumplimiento de las especificaciones de conservación del biológico en la cadena de frio. Tabla No 7.

En la tabla No. 8 podemos observar que las tres agencias cumplen con las funciones que debe realizar una Autoridad Regulatoria para ser funcional según las recomendaciones de la OMS.

Liberación en Contingencias Sanitarias. Vacuna de Influenza.

Debido a la importancia de la Influenza como una enfermedad que puede derivar en pandemia, la vigilancia epidemiológica y control de esta enfermedad son monitoreados estrictamente y la disponibilidad de la vacuna contra influenza es de gran importancia, en este trabajo se realizó una revisión del manejo de una contingencia sanitaria por las 3 agencias regulatorias en cuestión enfocado a la influenza pandémica del año 2009 que fue un caso real y dejó una experiencia importante que puso a prueba los sistemas de salud.

De acuerdo a lo establecido por la OMS los diferentes países debían contar con una estrategia en caso de una pandemia, el manejo de una contingencia sanitaria en este caso la pandemia de influenza por las 3 agencias fue orientado a lo establecido por la OMS y basado en la experiencia de la producción y aplicación de la vacuna de influenza estacional.

La FDA tiene un procedimiento de autorización de vacunas pandémicas, sujeto a demostrar mediante estudios clínicos posteriores que permitan verificar el beneficio clínico y otro proceso que otorga la aprobación pero con restricciones para uso, también considera si el fabricante que solicita la aprobación cuenta con registro de vacuna estacional y si el proceso de fabricación de vacuna pandémica es idéntico al de vacuna estacional, la FDA solicita pruebas de inmunogenicidad clínica para determinar la dosis apropiada y solicita a los patrocinadores entregar posteriormente la información de seguridad y eficacia cuando la vacuna es aplicada.

La solicitud para obtener el registro o licencia de vacuna pandémica debe ser sometido conformando el dossier como se conforma para las vacunas estacionales, haciendo referencia al dossier autorizado de vacuna estacional.

En el caso de una emergencia es necesario que exista una declaración oficial del departamento de salud y en este caso se autoriza el uso del producto ya que se trata de un evento que afecta la seguridad nacional, la FDA y los fabricantes deben asegurar que la solicitud de autorización contenga la mayor información posible y el uso del producto se limita a la duración de la emergencia y con un manejo y seguimiento estricto.

La EMEA al prepararse para una pandemia, solicitó a los fabricantes la contar de un dossier prepandémico, (expediente simulado Fig. No. 14) que permitiera evaluar los ensayos clínicos y la calidad del producto antes de que ocurra la pandemia y que permitiera únicamente el cambio de la cepa, con la finalidad de en el caso de una emergencia poder autorizar la vacuna mediante un procedimiento simplificado así como una interacción muy cercana entre el fabricante y la agencia y la retroalimentación con los datos clínicos relevantes, también como la FDA tiene un proceso de aprobación de registro o licencia acelerado (Fig. No. 15) y un proceso de autorización condicional que obliga al fabricante a completar los datos clínicos y no clínicos faltantes al momento de la autorización en un periodo de tiempo definido.

En el caso de la COFEPRIS, únicamente cuenta con el proceso normal de solicitud de registro sanitario, durante la presente revisión no se encontró un proceso publicado sobre el manejo regulatorio del dossier pandémico sin embargo, la experiencia de la pandemia declarada en el año 2009 permitió conocer que las compañías fabricantes de vacuna con el conocimiento de la posible pandemia, como se trata de compañías transnacionales sometieron o la solicitud de registro de la vacuna pandémica y la COFEPRIS también tenía una estrategia de autorización simplificada que se aplicó durante la pandemia y derivada de la declaración de emergencia nacional. (Fig. No. 16) (Tabla No.10)

Disponibilidad de vacunas.

En Estados Unidos en los años 2001 a 2005 surgió una preocupación de los Servicios de Salud por el desabasto de vacunas, por lo que se realizaron diferentes talleres para analizar este problema y revisar las posibles causas, en una publicación realizada por Klein et al, se menciona que los Estados Unidos han perdido la capacidad de producir vacunas propias, ya que debido a la fusión de compañías, estas ya no encuentran rentable fabricar vacunas, así también el tratar de apegarse al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación impuestas por la FDA las compañías se ven obligadas a renovar sus plantas productoras, lo que es costoso y esto también los hace abandonar la producción de vacunas.

Otro factor por ejemplo ha sido la recomendación de eliminar o disminuir del tiomersal como preservativo, lo que ha forzado a compañías a cesar la producción, por ejemplo la Compañía Wyeth dejó de producir toxoides diftérico y tetánico, el hecho de que una compañía deje de producir una vacuna implica un desabasto ya que algunas vacunas solo son producidas por un solo fabricante.

Por ejemplo en el caso de la vacuna TD se producían 16.1 millones de dosis en el año de 1998 y para el año 2001 se produjeron solo 9.7 millones de dosis.

También las vacunas como otros productos son sometidas a evaluación económica por parte de las compañías productoras, ya que estas últimas deben recuperar la inversión y las vacunas compiten con otros productos de la misma compañía, además de que las vacunas solo son aplicadas una sola vez y otros medicamentos son aplicados frecuentemente o en un esquema regular.

En el caso del impacto que ha tenido la regulación sobre la disponibilidad de vacunas en los Estados Unidos, la cual corresponde a la FDA quien tiene la Responsabilidad de asegurar la seguridad y efectividad de los productos biológicos para uso en humanos lo que incluye la regulación del desarrollo de una vacuna, análisis y autorización, el monitoreo de los productos y que las instalaciones de producción cumplan con las BPF's, cuando los estándares de BPF's cambian esto implica un incremento en el costo de producción de vacunas debido

a los cambios en los estándares de fabricación, las compañías productoras se quejan sobre los nuevos procesos de inspección ya que indican que son excesivos en cuanto a requerimientos administrativos. Entonces las compañías deben decidir qué tan costo efectivo es continuar con la producción.

También las compañías se enfrentan a problemas como la importación-exportación de vacunas ya que cada país tiene una regulación diferente, entonces los procesos de importación-exportación son complejos y costosos y para que las compañías lleven sus productos a diferentes mercados representan obstáculos para responder cuando hay desabasto.

En las diferentes revisiones que se han llevado a cabo en los talleres mencionados se concluye que las vacunas son medicamentos, sin embargo son muy diferentes a otros fármacos y su regulación debe ser diferente, por lo que su revisión debe ser realizada por un Comité especial para productos biológicos el cual debe ser flexible para que se asegure continuidad en la producción sin perder seguridad y eficacia.

Y se deben realizar esfuerzos para hacer más eficiente los procesos regulatorios lo que implica principalmente una comunicación muy cercana entre la FDA y los productores con la finalidad de acelerar el desarrollo y aprobación y determinar si la legislación actual es óptima para asegurar la disponibilidad de las vacunas o si hay que realizar algún cambio.

Se plantea trabajar intensamente en lograr una armonización de la regulación entre países y regiones lo que reduciría la complejidad y costo de llevar un producto al mercado, la FDA ha trabajado en este aspecto siendo miembro de la ICH, con la finalidad de contar con vacunas en caso de una emergencia y permitir la autorización de productos temporalmente que hayan sido liberados en otro país bajo procedimientos semejantes.

En Europa, la regulación de vacunas cuando se trata de vacunas pediátricas, recae en el Comité para medicamentos pediátricos, por lo que la disponibilidad de vacunas, según una revisión realizada por el EVM (European Vaccine Manufacturers), indica que para que se llegue a autorizar una vacuna en el mercado existe una excesiva carga administrativa que impacta en el desarrollo y registro de vacunas pediátricas y proponen realizar acercamientos con la EMEA y El Comité de Medicamentos Pediátricos para evitar que la legislación sea una barrera para el desarrollo y para la innovación.

Mencionan que el desarrollo de una vacuna es un proceso largo y los ensayos clínicos juegan un papel esencial durante este proceso, ya que llevar a cabo ensayos clínicos es complejo por todo lo que implica: un equipo entrenado, estándares de alta calidad y vigilancia regulatoria robusta además de que los ensayos clínicos se deben realizar en las regiones en donde la enfermedad objetivo es endémica, además de que las autoridades regulatorias solicitan a las compañías realizar ensayos clínicos en las poblaciones locales antes de autorizar las vacunas.

El EVM después de realizar un análisis encontró que el tiempo consumido para obtener un acuerdo de Plan de Investigación Pediátrico va de 131 a 733 días con un promedio de 312 días.

Así entonces las compañías prefieren tener una reunión previa con el comité de Medicamentos Pediátricos antes de iniciar los ensayos clínicos y en la mayoría de los casos el tiempo invertido en el diseño de los estudios y la discusión antes de la aprobación da lugar a retrasos en la disponibilidad de las vacunas para la población pediátrica.

En México, el impacto que tiene la regulación sobre la disponibilidad de las vacunas radica en que de las nueve vacunas que se aplican en el país solo 2 se producen en México, por lo que se tiene una dependencia de fabricantes extranjeros, nos enfrentamos a problemas como el registro de nuevos productos, lo que con la regulación actual el tratar de registrar una vacuna extranjera como medicamento nuevo es posible hacerlo si se presentan los estudios fase III y fase IV realizados por el país productor, no necesariamente en México, así también la Regulación Sanitaria se ha vuelto más rigurosa lo que ha orillado a diferentes compañías a desaparecer y otras a tratar de cumplir con estas nuevos lineamientos, si bien estos cambios han impulsado el crecimiento de las compañías y cumplimiento con las exigencias, los trámites administrativos aún consumen mucho tiempo por ejemplo una autorización de registro de medicamento nuevo tarda hasta 3 años, actualmente la Autoridad Regulatoria Mexicana ha trabajado intensamente en reconocer algunos documentos para simplificar trámites, como por ejemplo los Certificados de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación de países como Japón, Estados Unidos, Canadá y Brasil y otro tipo de documentos como estudios de estabilidad, así también, se han establecido carriles especializados de atención como el carril para modificaciones administrativas de registros sanitarios.

COFEPRIS ha fomentado la apertura de esta Comisión con la Industria lo que ha dado lugar a que los trámites fluyan de una manera más eficiente y ha permitido el acercamiento de la Industria con la Autoridad llegando a acuerdos para trabajar en conjunto y tener las vacunas disponibles para las campañas Nacionales de Salud o como en el caso de la vacuna de Influenza Estacional del año 2012 en donde tras varias reuniones y teleconferencias se logró contar con la vacuna con 2 semanas de anticipación a lo programado.

Si bien se tiene una dependencia extranjera de vacunas las autoridades de Salud consideran los tiempos que se invierten en la Regulación y realiza la adquisición de vacunas tomando en cuenta los trámites de importación y liberación de lotes, así también la COFEPRIS tomando en cuenta el historial de calidad y de aplicación de vacunas sin reacciones adversas graves así como el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de las Compañías extranjeras productoras modificó el Artículo 43 del Reglamento de Insumos para la Salud, lo que permitió a los fabricantes contar con un Permiso de inclusión al programa de Simplificación para contar con

vacunas disponibles para su aplicación en menos tiempo, es decir liberándolas únicamente con la revisión de los protocolos de fabricación y cumplimiento con la Red de Frio.

8.CONCLUSIONES:

- Las agencias regulatorias FDA, y COFEPRIS dependen de los ministerios de Salud de los países en que se encuentran y la EMEA del ministerio de Salud de la Comunidad Europea.
- La FDA cuenta con el Centro de Evaluación de Biológicos e Investigación CBER dedicado específicamente a la regulación de Biológicos entre los que se encuentran las vacunas.
- La EMEA cuenta con un comité denominado Comité de Medicamentos para uso Humano el cual tiene un grupo de trabajo para vacunas dedicado exclusivamente a la evaluación y autorización de vacunas desde su licencia hasta su aplicación.
- La COFEPRIS no cuenta con un grupo específico para evaluación de vacunas.
- La FDA, EMEA y COFEPRIS cumplen con las atribuciones y facultades que la OMS considera debe cumplir una autoridad Regulatoria para ser funcional.
- La FDA autoriza licencias de vacunas a través del CBER mediante un procedimiento único.
- La EMEA tiene 3 procedimientos para autorizar medicamentos incluso vacunas: procedimiento centralizado, procedimiento descentralizado y procedimiento de reconocimiento mutuo.
- El procedimiento centralizado es el más utilizado para la autorización de vacunas nuevas y tarda 210 días.
- La EMEA y la FDA utilizan el formato CTD para organizar la información que someterán para solicitar una solicitud de autorización de comercialización (registro o licencia sanitaria) que sirve para someter la información en un formato electrónico.
- La COFEPRIS no tiene un formato específico para organizar la información de manera electrónica pero se vale de algunas guías no oficiales como las que se publican en su página Web.
- La información que debe someterse para solicitar la autorización de comercialización (registro o licencia sanitarios) que requieren la FDA y la EMEA es muy semejante a la que solicita COFEPRIS, siendo este punto de gran importancia porque puede dar lugar a reconocimiento mutuo entre autoridades que en el caso de vacunas puede permitir tener bajo control las enfermedades prevenibles por vacunación e incluso la erradicación de algunas de ellas.

- Los tiempos de autorización FDA, EMEA y COFEPRIS para autorización de registro o licencia son muy semejantes.
- La FDA realiza la liberación de lotes de vacunas para su aplicación a través del CBER realizando análisis lote a lote y revisión de protocolos de fabricación, consistencia de calidad de gránulos y productos finales y cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación.
- La EMEA no cuenta con un procedimiento simplificado de liberación de lotes.
- La COFEPRIS cuenta con un procedimiento simplificado de liberación de lotes de vacunas basado en el historial de calidad y consistencia de calidad y Cumplimiento con las Buenas Prácticas de Fabricación.
- La FDA, la EMEA y la COFEPRIS cumplen con las funciones que la OMS sugiere para que una autoridad regulatoria sea funcional.
- LA FDA, EMEA y la COFEPRIS cuentan con un procedimiento de emergencia para liberar vacunas teniendo como punto de inicio la declaración de emergencia por el ministerio de salud.
- La FDA autoriza vacunas pandémicas de influenza con base en los ensayos clínicos adecuados posteriores a la autorización y cuenta también con un procedimiento de aprobación con restricciones.
- La EMEA autoriza vacunas pandémicas de influenza por medio de la evaluación de un dossier pre pandémico y posteriormente realiza una modificación de la autorización con la cepa pandémica y también cuenta con un procedimiento de emergencia.
- La Regulación impacta directamente en la disponibilidad de vacunas debido a los tiempos consumidos en las revisiones regulatorias y administrativas que inician en el desarrollo hasta la liberación de lotes incluyendo los ensayos clínicos.
- El acercamiento e intercambio de información continua entre las autoridades regulatorias y las compañías productoras de vacunas es primordial para que el impacto de la regulación sobre la disponibilidad de vacunas sea en sentido positivo.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. World Health Organization State of the art of new vaccines: Research And Development. Immunization, Vaccines and Biologicals. WHO/VB706.01.
2. Reglamentación de vacunas: Desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica Departamento de Vacunas y Productos Biológicos Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1999. WHO/V&B/99.10.
3. S. Plotkin. Vaccines. 5a ed. Saunders. Elsevier 2008. 1614-1627
4. www.immunize.org/timeline. Historic Dates and Events to vaccines and Immunization
5. <http://www.ich.org/>
6. http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activitiestesting/alt_test_biological_vaccines.
7. www.who.int/about/es/ . Organización Mundial de la Salud.
8. Longstaff, C .Whitton R. How do we assure the quality of biological medicines? Elsevier. Drug Discovery Today. Vol 14 Number ½. Ene 2009.
9. <http://www.emea.europa.eu/ema>
10. Santos J. El Programa Nacional de Vacunación: orgullo de México. Revista de la Facultad de Medicina. 45/3. 2002.
11. Manual de Organización específico de la COFEPRIS. Secretaría de Salud.
12. <http://www.cofepris.gob.mx>
13. Villanueva D. Gómez A. Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación: frecuencia, tendencia y distribución en México, 2003-2007. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. XIII (92).
14. Regulation and Licensing of Biological products in countries with newly developing regulatory authorities. World Health Organization. WHO Technical Report Series. No. 858.1995.
15. <http://www.fda.gov>
16. Leroux-Roels G., Bonanni P. Understanding Modern Vaccines: Perspectives in Vaccinology. Vaccine development. Elsevier. Volume 1/115-150. 2011

17. Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Diario Oficial de la Federación 13 de Abril de 2004.
18. <http://censia.salud.gob.mx>
19. CFR. Code of Federal Regulations Title 2. FDA.
20. ICH Topic M4S Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use Organisation CTD Safety Step 5. Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human use: Organisation of Common Technical Document. (CPMP/ICH/2887/99).
21. ICH Topic M4S Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use Quality Step 5. Julio 2003.
22. Ley General de Salud. Estados Unidos Mexicanos. Diario Oficial de la Federación. 07 de Febrero de 1984.
23. Reglamento de Insumos para la Salud. Diario Oficial de la Federación. 04 de Febrero de 1998. Última Reforma publicada DOF 17 de agosto de 2010.
24. Lineamientos del Funcionamiento del Comité de Moléculas Nuevas. 26 de marzo de 2012. México.
25. Reglamento Interno del Comité de Moléculas Nuevas 23 de Febrero de 2012. Diario Oficial de la Federación. México.
26. Características que debe cumplir un medicamento para obtener el Registro Sanitario. 2004. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª ed.
27. European Vaccine Manufacturers. EVM Reply to the Green Paper on the Modernization of EU public procurement policy. Toward a more effective European Procurement Market.
28. Guía para el trámite COFEPRIS-05-015-A. Permiso para Venta y Distribución de Productos Biológicos y Hemoderivados. Modalidad A Productos Biológicos (Liberación de Lotes). Taller de liberación de Productos Biológicos. 30 de agosto de 2012. México.
29. Acuerdo por el que se emiten los lineamientos a que se refiere el Art. 43 del Reglamento de Insumos para la Salud. Diario Oficial de la Federación 01 de Junio de 2011.

30. Guidelines on regulatory preparedness for human pandemic influenza vaccines (Adopted 2007). WHO Technical Report Series No. 963, 2011.
31. Farmacovigilancia en Vacunas. Vacunas-ETAVS. Avances, Análisis de Riesgo, Resultados. 23 de Noviembre de 2011. COFEPRIS. México.
32. <http://www.clinicaltrialsregister.eu/dataquality.html/>. EU Clinical Trails Register
33. Córdova J. Valdespino J. Ponce de León S. La epidemia de influenza A/H1N1 en México. Médica Panamericana. 2010. Pp.29-33
34. Klein. J. Myers M. Strengthening the supply of Routinely Administered Vaccines in the United States. Problems and proposed Solutions.
35. European Vaccine Manufacturers. Implementation of the EU Pediatric Regulation and its Impact on Vaccine Development. Issues and Proposals for Improvement. A White Paper from the European Vaccine Manufacturers (EVM) .January 2011.
36. Wood J.M. 2003. The Influenza vaccine Licensing Process. Vaccine 21(2003) 1786-1788

10. ANEXO 1. VACUNAS AUTORIZADAS EN MEXICO (TOMADO DE www.cofepris.gob.mx)

	NOMBRE COMERCIAL	TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	FABRICANTE Y PROCEDENCIA	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	NUMERO DE REGISTRO SANITARIO
1	HIBEST	SANOFI AVENTIS DE MEXICO	SANOFI PASTEUR SA FRANCIA	POLISACARIDO CAPSULAR DE HAEMOPHILLUS INFLUENZAE TIPO B	Solución Inyectable	179M99 SSA
2	VACUNA BCG	GRUPO ORBI SA DE CB	STATENS SERUM IJNSTITUT Copenhagen Dinamarca	Mycobacterium bovis (BCG)(Cultivo desecado de bacilos vivos atenuados Cepa Danesa 1331)	Suspensión Inyectable	203M99 SSA
3	INFLEXAL V	LABORATORIOS ALPHARMA SA DE CV	REHHAGSTRASSE 779 3018/ BERNA SUIZA	FRACCIONES ANTIGENICAS PURIFICADSA INCATIVADAS DEL VIRUS DE LA INFLUENZA (HEMAGLUTININAS)	Suspensión Inyectable	250M99 SSA
4	AVAXIM	SANOFI AVENTIS DE MEXICO	SANOFI PASTEUR SA FRANCIA	VIRUS DE HEPATITIS A INACTIVADOS	Suspensión Inyectable	273M99 SSA
5	MORUPAR	IVAX PHARMACEUTICALS MEXICO	CHIRON SRL VIA FLORENTINA 1 53100 SIENA ITALIA	VIRUS VIVOS ATENUADOS DE SARAMPION CEPA SCHWARTZ RUBEOLA CEPA WISTAR RA 27/3 PAROTIDITIS, CEPA URABE AM9	Suspensión Inyectable	326M99 SSA
6	AGRIPPAL S1	NOVARTIS FARMACEUTICA	NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS SRL VIA FLORENTINA SIENA ITALIA	INMUNIZACION ACTIVA CONTRA INFLUENZA PARA PACIENTES DE 65 AÑOS EN ADELANTE	Suspensión Inyectable	355M99 SSA
7	INFANRIX-IPV	Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S. A. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica.	Toxoide pertussis, Hemaglutinina filamentosa, Pertactina (proteina de la membrana exterior 69kDa), Toxoide diftérico, Toxoide tetánico, Vvirus de polio inactivado tipos 1, 2 y 3; Frasco ampula con Conjugado de polisacárido capsular (RRP) de Haemophilus Influenzae Tipo b y Toxoide tetánico	Suspensión inyectable	362M99 SSA
8	POLIORAL	Novartis Farmacéutica, S. A. de C. V.	Novartis Vaccines and Diagnostics, S.R.L. Via Fiorentina No. 1, 53100, Siena, Italia	Polivirus Tipo 1 (Cepa LS-c, 2ab); Polivirus Tipo 2 (Cepa p712, Ch, 2ab); Polivirus Tipo 3 (Cepa León 12 a, b)	Suspensión /Oral	462M99 SSA
9	MENOMUNE	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	SANOFI PASTEUR, INC. Discovery Drive, Swiftwater, PA, 18370, EUA.	Polisacáridos de cada uno de los siguientes grupos de Neisseria meningitidis: Grupo A, Grupo C, Grupo Y y Grupo W-135	Solución /inyectable	057M2000 SSA
10	OKAVAX	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	LA FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN DE ENFERMEADES MICROBIANAS DE LA UNIVERSIDAD DE OSAKA, 3-1 YAMADA -OKA, SUITA, OSAKA, JAPON	VIRUS VIVOS ATENUADOS DE VARICELA - ZOSTER	Solución inyectable	064M2000 SSA
11	BOOSTRIX	Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	GlaxoSmithKline Biologicals, S.A. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica	Toxoide diftérico; Toxoide Tetánico; Toxoide pertussis; Hemaglutinina filamentosa FHA, y Pertactina (proteina de membrana exterior de 69kDa-PRN)	Suspensión inyectable	074M2000 SSA
12	HEPATIVAX	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	GlaxoSmithKline Biologicals, S.A. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica	ANTIGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B RECOMBINANTE	Suspensión inyectable	291M2000 SSA
13	RUDI-ROUVAX	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	AVENTIS PASTEUR, S.A. 2, AVENUE PORT PASTEUR 69367 LYON, FRANCIA	VIRUS VIVO ATENUADO DEL SARAMPION CEPA SCHWARZ, VIRUS VIVO ATENUADO DE LA RUBEOLA CEPA WISTAR RA 27/3	Suspensión inyectable	359M2000 SSA
						154

ANEXO 1. Continuación VACUNAS AUTORIZADAS EN MEXICO .Abril 2012 (TOMADO DE www.cofepris.gob.mx)						
	NOMBRE COMERCIAL	TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	FABRICANTE Y PROCEDENCIA	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	NUMERO DE REGISTRO SANITARIO
14	PREVENAR	Wyeth, S.A. de C.V.	WYETH PHARMACEUTICALS DIVISION OF WYETH HOLDING CORP., 401 North Middletown Road, Pearl River, NY 10965-1299, EUA	Streptococcus pneumoniae sacáridos del Ag capsular serotipos: 4, 9V, 14, 18C, 19F, 23F y 6B, Proteína diftérica CRM 197.	Suspensión inyectable	440M2000 SSA
15	VACUNA TRIPLE VIRAL	Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V.	INSTITUTO DE INMUNOLOGIA, ROCKEFELLEROVA 2, HR-10000 ZAGREB, REPUBLICA DE CROACIA	VIRUS VIVO ATENUADO DE PAROTIDITIS CEPA ZAGREB, VIRUS VIVO ATENUADO DE RUBEOLA CEPA RA 27/3, VIRUS VIVO ATENUADO DE SARAPIÓN	Solución inyectable	480M2000 SSA
16	EUVAX-B	Laboratorios Pisa, S.A. de C.V.	LG CHEMICAL LTD, 599 YONGJEL-DONG, IKSAN-CITY CHUN BUK-DO, KOREA	ANTIGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE HB REC	Suspensión inyectable	494M2000 SSA
17	PROBIVAC-B	Probiomed, S.A de C.V.	PROBIOMED, S.A. DE C.V. SAN ESTEBAN No. 88, COL. SANTO TOMAS, 02020, AZCAPOTZALCO, D. F.	ANTIGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE HB REC	Suspensión inyectable	572M2000 SSA
18	INFANRIX HEXA	Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S. A. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica.	Antígeno de superficie del virus de HB REC, Hemaglutinina filamentosa adsorbida (FHA), Pertactina (Proteína de membrana externa 69 kDa PRN adsorbida), Toxide bordetella pertussis, Toxide diftérico adsorbido, Toxide tetánico adsorbido, Virus de poliomielitis inactivado tipo 1 MAHONEY, Virus de poliomielitis inactivado tipo 2 M.E.F.I., Virus de poliomielitis inactivado tipo 3 SAUKETT, Polisacárido capsular de HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO b conjugado a toxide tetánico.	Suspensión inyectable	582M2000 SSA
19	THERACYS	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	SANOFI PASTEUR LIMITED, 1755 STEELES AVENUE WST, TORONTO, ONTARIOM CANADA	BACILO DE CALMETTE-GUÉRIN (BCG INTRAVESICAL PARA CA VESICAL "IN SITU")	Suspensión inyectable	256M2001 SSA
20	VIRALINTE	Ivax Pharmaceuticals México, S.A. de C.V.	IVAX PHARMACEUTICALS MEXICO, S.A. DE C.V. CALZ. DE TLALPAN No. 3007, STA. URSULA COAPA, 04650, COYOACAN, D. F.	ANTIGENO DE SUPERFICIE DE HEPATITIS B RECOMBINANTE	Suspensión inyectable	315M2001 SSA
21	DUKORAL	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	SBL VACCIN AB. 10521, Estocolmo, Suecia	VIBRIO CHOLERAE 01 INABA Y OGAWA CEPAS CLÁSICAS Y EJTOR, SUB UNIDAD B DE LA TOXINA DEL CÓLERA RECOMBINANTE	Suspensión Oral	325M2001 SSA
22	NOTHAV	Ivax Pharmaceuticals México, S.A. de C.V.	CHIRON S.P.A. VIA FLORENTINA 1 53100 SIENA, ITALIA	ANTIGENO DEL VIRUS DE HEPATITIS A INACTIVADO Y PURIFICADO	Suspensión inyectable	593M2001 SSA
23	GAMMAGLOBULINA ANTIHEPATITIS B P BEHRING	Productos Farmacéuticos, S.A. de C.V.	CSL BEHRING GMBH, Emil-von-Behring-StraBe 76, D-35041 Marburgo, Alemania	Anticuerpos para el antígeno de la hepatitis B mín. 200UI, Proteínas humanas 100-170mgg	Solución inyectable	177M2002 SSA
24	INFLUVAC	Italmex, S. A.	Solvay Biologicals B.V. C.:J: Van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp, Holanda	Vacuna antiinfluenza trivalente tipos A y B A/Brisbane/59/2007 (H1N1), Variante A/brisbane/59/2007 IVR-148; A/Brisbane/10/2007 (H3N2), Variante A/Uruguay/716/2007 NYMC X-175; B/Florida/4/2006	Suspensión inyectable	355M2002 SSA

ANEXO 1. Continuación VACUNAS AUTORIZADAS EN MEXICO .Abril 2012 (TOMADO DE www.cofepris.gob.mx)

	NOMBRE COMERCIAL	TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	FABRICANTE Y PROCEDENCIA	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	NUMERO DE REGISTRO SANITARIO
25	DULTAVAX	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	SANOPI PASTEUR, SA 2 Avenue Pont Pasteur, 69007 Lyon, Francia	TOXOIDE DIFTERICO, TOXOIDE TETANICO POLIOVIRUS INACTIVADOS TIPO 1, TIPO 2 Y TIPO 3	Suspensión inyectable	015M2003 SSA
27	PEDIACEL	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	SANOPI PASTEUR LIMITED. 1755 Steels Avenue West, Toronto, Ontario, Canadá, M2R3T4	Toxoide pertússico (TP), hemaglutinina filamentosa (HAF), aglutinógenos Fimbria 2+3 (FIM), pertactina (PRN), Toxoide diftérico, toxoide tetánico, virus de poliomielitis inactivado: tipo 1, tipo 2, tipo 3; Polisacárido capsular purificado de haemophilus influenzae tipo b unido covalentemente a la proteína tetánica.	Suspensión /inyectable	055M2003 SSA
28	VACUNA CONTRA EL SARAMPIÓN, PARODITIS Y RUBEOLA	Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V.	1) Serum Institute of India, LTD, 212/2, Hadapsar, Pune 411028, India 2) Institute of Immunology Inc. Rockefeller ova 2 1000 Zagreb, Croacia.	VIRUS ATENUADOS DE SARAMPIÓN CEPA EDMONSTON-ZAGREB, VIRUS VIVOS ATENUADOS DE RUBEOLA CEPA WISTAR RA 27/3, VIRUS VIVOS ATENUADOS DE PARODITIS CEPA L-ZAGREB	Solución inyectable	079M2003 SSA
29	VACUNA CONTRA SARAMPIÓN Y RUBEOLA	Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V.	SERUM INSTITUTE OF INDIA LTD, 212/2, HADAPSAR, PUNE 411028, INDIA	Virus vivos atenuados de SARAMPIÓN, cepa Edmonston-Zagreb; Virus vivos atenuados de RUBEOLA, cepa Wistar RA 27/3	Solución inyectable	086M2003 SSA
30	FLUAD	Novartis Farmacéutica, S. A. de C. V.	NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S.R.L., Via Fiorentina No. 1, 53100, Siena, Italia	Antígenos de superficie purificados e inactivados de Virus de Influenza Tipos A y B: A/ Brisbane/59/2007 (H1N1), A/Brisbane/10/2007 (H3N2), B/Florida/4/2006	Suspensión inyectable	187M2003 SSA
31	ROTARIX	Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S. A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica	ROTAVIRUS VIVO ATENUADO HUMANO CEPA RIX4474	Suspensión inyectable	373M2004 SSA
32	PENTAXIM	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	TOXOIDE DIFTERICO PURIFICADO, TOXOIDE TETANICO PURIFICADO, TOXOIDE PERTUSSICO PURIFICADO ADSORBIDO, HEMAGLUTININA FILAMENTOSA PURIFICADA ADSORBIDA, VIRUS DE LA POLIOMIELITIS TIPO 1 INACTIVADO, VIRUS DE LA POLIOMIELITIS TIPO 2 INACTIVADO, VIRUS DE LA POLIOMIELITIS TIPO 3 INACTIVADO, POLISACARIDO CAPSULAR DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B	Suspensión inyectable	414M2003 SSA
33	IMOVAX POLIO	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	AVENTIS PASTEUR, S.A. 2, AVENUE PORT PASTEUR 69367 LYON, FRANCIA	POLIOVIRUS INACTIVADO CEPA MAHONEY TIPO 1, CEPA MEF 1 TIPO 2, CCEPA SAYKETT TIPO 3 VACUNA ANTI DPT-POLIO	Solución inyectable	467M2003 SSA
34	NEIS VAC-C	Baxter, S.A. de C.V.	BAXTER PHARMACEUTICAL SOLUTIONS 927 S. CURRY PIKE BLOOMINGTON, IN 47403-3068 EUA.	POLISACARIDO DEL MENINGOCOCO DEL GRUPO C	Suspensión inyectable	653M2003 SSA

ANEXO 1. Continuación VACUNAS AUTORIZADAS EN MEXICO .Abril 2012 (Tomado de www.cofepris.gob.mx)

	NOMBRE COMERCIAL	TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	FABRICANTE Y PROCEDENCIA	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	NUMERO DE REGISTRO SANITARIO
35	VACUNA BCG LIOFILIZADA	Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V.	SERUM INSTITUTE OF INDIA LTD, 212/2, HADAPSAR, PUNE 411028, INDIA	VACUNA BCG (LIOFILIZADA) CULTIVO DESECADO DE BACILOS VIVOS ATENUADOS DE CALMETTE Y GUERIN DE MYCOBACTERIUM BOVIS	Suspensión inyectable	302M2004 SSA
36	TUVAX	Laboratorios Imperiales, S.A. de C.V.	JAPAN BCG LABORATORY 4-2-6 KOHINATA, BUNKYO-KU, TOKIO	BACILLUS DE CALMETTE-GUERIN VIVOS ATENUADOS	Suspensión inyectable	455M2004 SSA
37	MORU-VIRATEN BERNA	Grupo Carbel, S.A. de C.V.	BERNA BIOTECH LTD REHHAGSTRASSE 79 CH-3018, BERNA SUIZA	INMUNIZACIÓN ACTIVA ANTISARAMPIÓN Y RUBEOLA	Solución inyectable	463M2004 SSA
38	VOPIX	Laboratorios Imperiales, S.A. de C.V.	PT BIO FARMA, JI. PASTEUR No. 28 BANDUNG 40161-INDONESIA	VIRUS VIVOS ATENUADOS DE LA POLIOMIELITIS, TIPO SABIN PRODUCIDOS EN CULTIVOS DE RIÑÓN DE MONO	Suspensión Oral	503M2004 SSA
39	TOXOIDES TETANICO Y DIFTERICO (TD)	Laboratorios Imperiales, S.A. de C.V.	SERUM INSTITUTE OF INDIA LTD, 212/2, HADAPSAR, PUNE 411028, INDIA	Toxide diftérico, Toxide tetánico	Suspensión inyectable	023M2005 SSA
40	SII RABIVAX	Laboratorios Imperiales, S.A. de C.V.	SERUM INSTITUTE OF INDIA LTD, 212/2, Hadapsar, Pune 411028, India	Virus de la rabia inactivado Cepa Pitman-Moore derivada de la Cepa Wilstar y cultivada en células diploides humanas (MRC-5)	Suspensión inyectable	031M2005 SSA
41	SHANVAC-B	Laboratorios Imperiales, S.A. de C.V.	SHANTHA BIOTECHNICS PVT LIMITED, INDIA	AgsHb recombinante	Suspensión inyectable	052M2005 SSA
42	MENJUGATE	Novartis Farmacéutica, S. A. de C. V.	NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S. R. L. Bellaria- Rosia, 53018 Sovicille, Siena, Italia	Oligosacárido de Neiseria meningitidis grupo C (cepa11). Conjugado a proteína CRM-197 de Crynebacterium diphteriae	Suspensión inyectable	132M2005 SSA
43	TETADIPH	Novartis Farmacéutica, S. A. de C. V.	NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS GMBH & CO. KG Emil-von Behring-Str.76. 35041, Marburgo, Alemania.	Toxide diftérico Corynebacterium diphteriae Cepa Massachusetts & Park Williams; Toxide tetánico Clostridium tetani Cepa Massachusetts F1, P2 10/28/69	Suspensión inyectable	336M2005 SSA
44	ROTATEQ	Merck Sharp & Dohme de México, S. A. de C. V.	MERCK & CO., INC. Sumneytown Pike, West-Point, PA 19486, E. U. A.	Serotipo Reordenado G1, Serotipo Reordenado G2, Serotipo Reordenado G3, Serotipo Reordenado G4 y Serotipo Reordenado P1	Suspensión inyectable	626M2005 SSA
45	ZEROTYPH	Progela, S.A. de C.V.	BORYUNG BIOPHARMA CO LTD 250-3 Chukhyun-Ri, Manseung-Myun, Jinchon-Kun, Chungbuk, Korea	Salmonella typhi 21a* 2x10 exponente 9, gérmenes vivos de la cepa atenuada	Cápsula Oral	105M2006 SSA
46	GARDASIL	Merck Sharp & Dohme de México, S. A. de C. V.	Merck & Co., Inc. Sumneytown Pike, West-Point, PA 19486, E. U. A.	Partículas recombinantes adsorbidas parecidas a virus del papiloma humano Proteína L1 Tipo 6, Proteína L1 Tipo 11, Proteína L1 Tipo 16, y Proteína L1 Tipo 18	Suspensión inyectable	148M2006 SSA

ANEXO 1. Continuación VACUNAS AUTORIZADAS EN MEXICO .Abril 2012 (Tomado de www.cofepris.gob.mx)

	NOMBRE COMERCIAL	TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	FABRICANTE Y PROCEDENCIA	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	NUMERO DE REGISTRO SANITARIO
47	PROQUAD	Merck Sharp & Dohme de México, S. A. de C. V.	MERCK & CO., INC. West-Point, PA 19486, E. U. A.	Virus vivo atenuado de Sarampión, Cepa Edmonston B, Sustrato celular: Embrión de pollo. Virus vivo atenuado de Parotiditis, Cepa Jeryl Lynn, Sustrato celular: Embrión de pollo. Virus vivo atenuado de Rubéola, Cepa Wistar RA 27/3, Sustrato celular: Células diploides humanas (WI-38). Virus vivo atenuado de Varicela, Cepa Oka/Merck, Sustrato celular: Células diploides humanas (MRC-5)	Solución /inyectable	166M2006 SSA
48	VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE	Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V.	SERUM INSTITUTE OF INDIA LTD, 212/2, HADAPSAR, PUNE 411028, INDIA	VACUNA RECOMBINANTE CONTRA LA HEPATITIS B	Suspensión inyectable	230M2006 SSA
49	IPOLIORIX	Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S. A. Rue de l'Institut 89, B-1330, Rixensart, Bélgica	Virus inactivado de Poliomieltis: Tipo 1 Cepa Mahoney, Tipo 2 Cepa MEF-1, Tipo 3 Cepa Saukett	Suspensión inyectable	262M2006 SSA
50	CERVARIX	Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S. A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica.	Partículas recombinantes (producidas en Células de Trichoplusia ni) adsorbidas en adyuvante ASO4, parecidas a Virus del Papiloma Humano de los tipos: Proteína L1 Tipo 16 del VPH; Proteína L1 Tipo 18 del VPH.	Suspensión inyectable	369M2007 SSA
51	FLUVIRENE	Novartis Farmacéutica, S. A. de C. V.	Novartis Vaccines and Diagnostics Limited, Gaskill Road, Speke, Liverpool, L24 9GR, Reino Unido.	Antígenos de superficie purificados e inactivados de virus de influenza tipo A y B, correspondientes a las cepas 2011/2012 A/California/7/2009 (H1N1) A/Perth/16/2009 (H3N2) B/Brisbane/60/2008	Suspensión inyectable	130M2008 SSA
52	SHANTRIP	Laboratorios Imperiales, S.A. de C.V.	M/S Shanta Biotechnics Limited. Survey No. 274, Athvelli Village Medchal-501 401. Ranga Reddy-Dist. Andhra Pradesh, India	Toxide diftérico, Toxide tetánico, Bordetella pertussis	Solución inyectable	377M2008 SSA
53	ADACELBOOST	Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V.	Sanofi Pasteur Limited 1755 Steeles Avenue West Toronto Ontario Canadá M2R 3T4	Toxide pertussis / Hemaglutinina filamentosa / Fimbrias / Pertactina / Toxide diftérico / Toxide tetánico	Suspensión inyectable	466M2008 SSA
54	SYNFLORIX	Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica	Polisacarido de Streptococcus pneumoniae Serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14y 23F; Polisacarido de Streptococcus pneumoniae Serotipos: 4,18CV y 19F, Conjugado a la proteína D de Haemophilus influenzae, Conjugado a toxide tetánico, Conjugado a Toxide diftérico	Suspensión inyectable	087M2009 SSA
55	ZOSTAVAX	Merck Sharp & Dohme de México, S. A. de C. V.	MERCK & CO., INC. Sumneytown Pike, West-Point, PA 19486, E. U. A.	Virus vivos de varicela Zoster atenuados, cepa OKA/Merck	Suspensión inyectable	123M2009 SSA

ANEXO 1. Continuación VACUNAS AUTORIZADAS EN MEXICO .Abril 2012 (Tomado de www.cofepris.gob.mx)

	NOMBRE COMERCIAL	TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	FABRICANTE Y PROCEDENCIA	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	NUMERO DE REGISTRO SANITARIO
56	PREVENAR 13V	Wyeth, S.A. de C.V.	WYETH PHARMACEUTICALS DIVISION OF WYETH HOLDING CORP., 401 North Middletown Road, Pearl River, NY 10965-1299, EUA o BAXTER PHARMACEUTICAL SOLUTIONS LLC 927South Curry Pike, Bloomington IN 47403-2624, EUA.	Sacáridos de Streptococcus pneumoniae de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 1F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F Sacárido de Streptococcus pneumoniae del Serotipo 6B, Proteína diftérica CRM 197	Suspensión inyectable	239M2009 SSA
57	VACUNA INFLUENZA PANDÉMICA	Sanofi Aventis de México, S. A. de C.V.	Sanofi Pasteur, Inc. Discovery Drive, Swiftwater, PA, 18370, EUA.	Hemaglutinina A/California/07/2009 (H1N1)	Solución inyectable	241M2009 SSA
58	PANFLU	Laboratorios Imperiales, S.A. de C.V.	Sinovac Biotech Co., Ltd. No. 39 Shangdi Xi Rd, Haidian District Beijing, P. R. China 100085	(A/VietNam/1194/2003(H5N1)RG	Suspensión inyectable	242M2009 SSA
59	AREPANRIX	Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS NORTH AMERICA 525 Cartier Blvd. West, Laval, Quebec, Canada H7V 3S8	Virus de tipo A/California/7/2009 (H1N1)	Suspensión inyectable	244M2009 SSA
60	IDFLU	Sanofi Pasteur, S.A. de C.V.	Sanofi Pasteur, S.A. 2, Avenue Port Pasteur, 69007, Lyon, Francia	A/California/7/2009 (H1N1) A/Perth/16/2009 (H3N2) B/Brisbane/60/2008	Suspensión inyectable	057M2010 SSA
61	VIROHEP-A	Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V.	Berna Biotech AG Rehhagstrasse 79, 3018 Bern, Suiza.	Antígeno del virus de la hepatitis A	Suspensión inyectable	129M2010 SSA
62	DOBVIR-MRL	Laboratorios Imperiales, S.A.de C.V.	Institute of Immunology, Inc Rockefellerova 2, HR-10 000 Zagreb, Croacia	Sarampión cepa Edmonston Zagreb / Rubeola cepa Wistar RA 27/3	Suspensión inyectable	055M2011 SSA
63	PRIORIX-TETRA	Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart, Bélgica.	Virus vivo atenuado de sarampión (cepa Schwarz); Virus vivo atenuado de parotiditis (cepa RIT 4385); Virus vivo de la varicela (cepa OKA) Virus vivo atenuado de rubéola (cepa Wistar RA 27/3)	Suspensión inyectable	060M2011 SSA
64	TRENIN D.P.T. BEHRING	Ivax Pharmaceuticals Mexico S.A. de C.V.	CHIRON BEHRING GMBH & CO. MARBURGO, ALEMANIA	Toxide diferico adsorbido, toxoides tetanico adsorbidos	Suspensión Inyectable	42854 SSA
65	PASPAT	Nycomed S.A. de C.V.	Nycomed, S. A. de C. V. Av. Primero de Mayo No. 130, Col. Industrial Atoto, C. P. 53519, Naucalpan de Juárez, México.	Mezcla de antígeno procedente de autolizado de Staphilococcus aureus, Sthaphylococcus albus, Streptococccua viridans, Streptococcus haemophilus, Diplococcus pneumoniae, Neisseria catamhalis, Haemophilus influenzae y Candida albicans.	Solución Inyectable	56716S SSA
66	M-M-R II	Merck Sharp and Dohme de Mexico S.A de C.V.	Merck & Co., Inc. Summeytown Pike West Point PA 19486 EUA	Virus del sarampión (Cepa atenuada :Enders Edmonston cultivadas en células de embrión de pollo); Virus de la parotiditis (Cepa atenuada: Jeryl Lynn, cultivadas en células de embrión de pollo), y Virus de Rubeola(Cepa: Wistar RA 27/3 cultivadas en células diploides humana (W1-38)).	Solución Inyectable	79384 SSA
67	TETANOGAMMA P	Productos Farmaceuticos S.A. de C.V.	CSL BEHRING GMBH Emil von-Behring Strabe 76, D-35041 Marburgo, Alemania	Inmonuglibulina humana antitetanica	Solución Inyectable	84598 SSA

ANEXO 1. Continuación VACUNAS AUTORIZADAS EN MEXICO .Abril 2012 (Tomado de www.cofepris.gob.mx)

	NOMBRE COMERCIAL	TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	FABRICANTE Y PROCEDENCIA	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	NUMERO DE REGISTRO SANITARIO
68	VACUNA ANTI POLIOMIELITICA TRIVALENTE ORAL	Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V.	Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V. Mariano Escobedo No. 20 Col. Popotla, 11400, M. Hidalgo, D. F.	Poliomielitis Tipo 1, Virus de la Poliomiélitis Tipo 2, Virus de la Poliomiélitis Tipo 3	Suspensión Oral	84598 SSA
69	D.T. COQ/D.P.T.	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	SANOFI PASTEUR, SA 2Avenue Pont Pasteur, 69007 Lyon, Francia	TOXOIDE DIFTERICO PURIFICADO; TOXOIDE TETÁNICO PURIFICADO y BORDETELLA PERTUSSIS	Suspensión Inyectable	85633 SSA
70	VACUNA POLIOMIELITICA ORAL MERIEUX	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	AVENTIS PASTEUR, S.A. 2 AVENUE PORT PASTEUR 69367 LYON, FRANCIA	Virus poliomiélfítico Tipo I, Virus poliomiélfítico Tipo II, Virus poliomiélfítico Tipo III	Suspensión Oral	84598 SSA
71	PULMOVAX	Merck Sharp & Dohme de México, S. A. de C. V.	MERCK & CO., INC.Sumneytown Pike, West Point, PA 19486 EUA.	Polisacárido cápsular de los siguientes 23 serotipos de Streptococcus pneumoniae, Nomenclatura americana: 1, 2, 3, 5, 26, 51, 8, 9, 68, 34, 43, 12, 14, 54, 17, 56, 19, 57, 20, 23, 73. Nomenclatura danesa: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F.	Suspensión inyectable	90825 SSA
72	VACUNA ANTIPERTUSSIS CON TOXOIDES DIFTERICO Y TETANICO (DPT)	Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V.	Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V. Mariano Escobedo No. 20 Col. Popotla, 11400, M. Hidalgo, D. F.	VACUNA PERTUSSIS, BORDETELLA PERTUSSIS CEPAS 509 Y 134, TOXOIDE DIFTERICO, CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE CEPA PARKE WILLIAMS 8, TOXOIDE TETÁNICO CLOSTRIDIUM TETANI CEPA HARVARD	Suspensión inyectable	90924 SSA
73	ROUVAX	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	SANOFI PASTEUR SA 2Avenue Pont Pasteur 69007 Lyon, Francia	VIRUS DE SARAMPION ATENUADO (Cepa Schwarz)	Suspensión inyectable	340M79 SSA
74	ENGERIX-B	Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S. A. Rue de l'Institut 89, B-1330, Rixensart, Bélgica	ANTIGENO DE SUPERFICIE DE HEPATITIS B PURIFICADO DNA RECOMBINANTE	Suspensión inyectable	119M87 SSA
75	TOXOIDES TETANICO Y DIFTERICO TD ADULTO	Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V.	Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V. Mariano Escobedo No. 20 Col. Popotla, 11400, M. Hidalgo, D. F.	Toxoide diftérico Corynebacterium diphterae, Cepa Parke Williams 8; Toxoide tetánico Clostridium tetani, cepa Massachussets	Suspensión inyectable	101M88 SSA
76	H-B-VAX II	Merck Sharp & Dohme de México, S. A. de C. V.	MERCK Sharp & Dohme Corp., 770 Sumneytown Pike, West-Point, PA 19486, E. U. A.	Antígeno de superficie del virus de hepatitisB recombinante DNA	Suspensión inyectable	241M89 SSA
77	RUDIVAX	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	SANOFI PASTEUR SA 2Avenue Pont Pasteur 69007 Lyon, Francia	VIRUS DE RUBEOLA ATENUADOS (cepa Wistar RA 27/3M)	Suspensión inyectable	125M92 SSA
78	HIB-TITER	Wyeth, S.A. de C.V.	LEDERLE LABORATORIES, PEARL RIVER, N.Y. E.U.A.	SACÁRIDO CAPSULAS DE HAEMOPHILUS INFLUENZA B, CONJUGADO A PROTEINA CRM 197 DE DIFTERIA	Solución Inyectable	145M92 SSA
79	RABIVAC	Ivax Pharmaceuticals México, S.A. de C.V.	CHIRON BEHRING GMBH & CO. EMIL-VON-BEHRING-STR. 76 35041 MARBURGO, ALEMANIA	ANTIGENO DE LA RABIA PREPARADO EN CÉLULAS DIPLOIDES HUMANAS CEPA WISTAR PM/WI-38 1503 3M	Solución Inyectable	207M92 SSA

ANEXO 1. Continuación VACUNAS AUTORIZADAS EN MEXICO .Abril 2012 (Tomado de www.cofepris.gob.mx)

	NOMBRE COMERCIAL	TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	FABRICANTE Y PROCEDENCIA	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	NUMERO DE REGISTRO SANITARIO
80	RABIPUR	Novartis Farmacéutica, S. A. de C. V.	NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS GMBH & CO. KG Emil-von Behring-Str.76. 35041, Marburgo, Alemania; o CHIRON BEHRING VACCINES PRIVATE LTD.Plot Nos 30501/A. 3502 & 3503/A, Post Box No. 136GIDC, Estate Ankleshwar-393 002, Dist. Bharuch. Gujarat, India	VIRUS DE LA RABIA INACTIVADOS CEPA FLURY LEP-C25 PREPARADOS EN CULTIVO CELULAR PRIMARIO DE FIBROBLASTOS DE EMBRIÓN DE POLLO	Solución Inyectable	142M93 SSA
81	LUIVAC	Nycomed, S.A. de C.V.	DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH, Zielstattstrasse 48, 81379, Munich, Alemania.	Lisado bacteriano de: Staphylococcus aureus, Streptococcus mitis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, branhamella catarrhalis y Haemophilus influenzae	Comprimidos oral	300M93 SSA
82	BERIRAB P	Productos Farmacéuticos, S.A. de C.V.	CSL BEHRING GMBH Emil-von-Behring-Str.76 D-35041 Marburgo, Alemania	Inmunoglobulina humana con el Ac del virus de la rabia	Solución Inyectable	177M93 SSA
83	TYPHIM VI	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	SANOFI PASTEUR, S.A., 2 AVENUE PONT PASTEUR 69007 LYON, FRANCIA	POLISACÁRIDO CAPSULAR Vi PURIFICADO DE SALMONELLA TYPHI	Solución Inyectable	336M93 SSA
84	VERORAB	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	Sanofi Pasteur 2, Avenue Pont Pasteur 69007, Lyon, Francia	Virus rábicos inactivados (cepa rabia pm/wi-38-1503-3m) cultivados en línea celular vero	Suspensión inyectable	337M93 SSA
85	HEBERBIOVAC HB	Laboratorio Farmacológico Nutrimerdi, S.A. de C.V.	HEBERBIOTIC, S.A. AVENIDA 31 ENTRE 158 Y 190 CUBANACAN P.O. BOX 6162, LA HABANA, CUBA	AGS ADN-RECOMBINANTE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B	Suspensión inyectable	192M94 SSA
86	PEDVAXHIB	Merck Sharp & Dohme de México, S. A. de C. V.	MERCK & CO., INC.Sumneytown Pike, West Point, PA 19486 EUA.	Polisacárido de Haemophilus influenzae tipo b. Complejo proteínico de membrana externa de Neisseria meningitidis.	Suspensión inyectable	215M94 SSA
87	TETRAMUNE	Wyeth, S.A. de C.V.	LEDERLE LABORATORIES, PEARL RIVER, N.Y. E.U.A	TOXOIDE DIFTÉRICO, TOXOIDE TETÁNICO, VACUNA DE PERTUSSIS, SACÁRIDO CAPSULAR DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B CONJUGADO A PROTEINA CRM 197 DE DIFTERIA	Suspensión inyectable	217M94 SSA
88	HEPAVAX-GENE	Grupo Carbel, S.A. de C.V.	GREEN CROSS VACCINE CORPORATION 227-3 GUGAL-LI, GIHEUNG-EUP YONGIN-SHI, KYONGGI-DO, COREA	ANTIGENO DE SUPERFICIE ADN-RECOMBINANTE DEL VIRUS DE HEPATITIS B INACTIVADO	Suspensión inyectable	229M94 SSA
89	PNEUMO 23	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	SANOFI PASTEUR, S.A Parque Industrial de Incarville BP 101, 27101 Val de Reul, Cedex, Francia	POLISACÁRIDOS PURIFICADOS DE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	Solución inyectable	311M94 SSA
90	HAVRIX	Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica	ANTIGENO VIRAL HEPATITIS A CEPA HM175	Suspensión inyectable	442M94 SSA

ANEXO 1. Continuación VACUNAS AUTORIZADAS EN MEXICO .Abril 2012 (Tomado de www.cofepris.gob.mx)

	NOMBRE COMERCIAL	TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	FABRICANTE Y PROCEDENCIA	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	NUMERO DE REGISTRO SANITARIO
91	TRIMOVAX MERIEUX	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	SANOFI PASTEUR, SA 2 Avenue Pont Pasteur, 69007 Lyon, Francia	VIRUS VIVO ATENUADO DE SARAMPIÓN CEPA SCHWARTZ, VIRUS VIVO ATENUADO DE PAROTIDIS, CEPA URABE AM-9, VIRUS VIVO ATENUADO DE RUBÉOLA, CEPA WISTAR RA 27/3M	Solución inyectable	174M95SSA
92	PNU-IMUNE 23	Wyeth, S.A. de C.V.	WYETH PHARMACEUTICALS DIVISION OF WYETH HOLDING CORP., 401 North Middletown Road, Pearl River, NY 10965-1299, EUA	Polisacáridos capsulares neumocócicos purificados tipo 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F	Solución inyectable	229M95 SSA
93	FLUZONE	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	Sanofi Pasteur, Inc. Discovery Drive, Swiftwater, PA, 18370, EUA.	Vacuna antiinfluenza trivalente tipos A y B, Subvirión. Hemaglutinina A/Brisbane/59/2007/(H1N1) (cepa análoga A/Brisbane/59/2007 IVR-148 (H1N1)); Hemaglutinina A/Brisbane/10/2007 (H3N2) (cepa análoga A/Uruguay/716/2007 NYMC X-175 (H3N2)); Hemaglutinina B/Florida/4/2006	Suspensión inyectable	295M95 SSA
94	STAMARIL	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	SANOFI PASTEUR, SA Parque Industrial de Incarville BP 101,27101 Val de Reuil, Cedex, Francia	VIRUS DE LA FIEBRE AMARILLA CEPA 17 D	Suspensión inyectable	337M95 SSA
95	ENPOVAX HDC	RHONE-POULENC RORER, S. A. DE C. V.	Connaught Laboratories LTD, Willowdale, Ontario, Canada	Poliovirus inactivado tipo 1 (Mahoney), Poliovirus inactivado tipo 2 (M.E.F.1), Poliovirus inactivado tipo 3 (Saukett)	Suspensión inyectable	537M95 SSA
96	VAQTA	Merck Sharp & Dohme de México, S. A. de C. V.	MERCK & CO., INC. Sumneytown Pike, West-Point, PA 19486, E. U. A.	Antígeno del virus de la hepatitis A (purificado e inactivado)	Suspensión inyectable	454M96 SSA
97	VAXIGRIP	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	SANOFI PASTEUR, SA 2 Avenue Pont Pasteur, 69007 Lyon, Francia	Fracciones antigénicas purificadas e inactivadas del virus de Influenza tipos A y B, temporada 2009-2010: A/California/7/2009 (H1N1), Variante A/California/07/2009 NYMC X-181 y NYMC X-179A; A/Perth/16/2009 (H3N2), Variante A/Victoria/210/2009 NYMC X-187; y B/Brisbane/60/2008.	Suspensión inyectable	478M96 SSA
98	ACEL-IMUNE	Wyeth, S.A. de C.V.	LEDERLE LABORATORIES, PEARL RIVER, N.Y. E.U.A.	TOXOIDE DIFTÉRICO ADSORBIDO, TOXOIDE TETÁNICO ADSORBIDO, pertussis acelular	Solución inyectable	483M96 SSA
99	FLUARIX	Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	Glaxosmithkline Biologicals, Branch of SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG, Zirkusstrasse 40, 01069 Dresden, Alemania	Antígenos de superficie purificados e inactivos del Virus de Influenza tipos A y B: A/Brisbane/59/2007 (H1N1) Variante A/Brisbane/59/2007 (IVR-148); A/Brisbane/10/2007 (H3N2), variante A/Uruguay/716/2007 (NYMC X-157C); B/Brisbane/60/2008	Suspensión inyectable	503M96 SSA
100	IMOVAX DPT-POLIO	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	SANOFI PASTEUR, S.A., 2 AVENUE PONT PASTEUR 69007 LYON, FRANCIA	TOXOIDE DIFTÉRICO PURIFICADO, TOXOIDE TETÁNICO PURIFICADO, BORDETELLA PERTUSSIS, VIRUS POLIOMIELITIS TIPO I, II Y III INACTIVADOS	Suspensión inyectable	096M97 SSA

ANEXO 1. Continuación VACUNAS AUTORIZADAS EN MEXICO .Abril 2012 (Tomado de www.cofepris.gob.mx)

	NOMBRE COMERCIAL	TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	FABRICANTE Y PROCEDENCIA	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	NUMERO DE REGISTRO SANITARIO
101	QUADRACEL	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	SANOFI PASTEUR LIMITED. 1755 Steeles Avenue West, Toronto, Ontario, Canadá, M2R3T4	Toxoide Pertússico (TP), hemaglutinina filamentososa (HAF), fimbrias (AGG 2+3), Pertactina (69kDa), Toxoide Diftérico, Toxoide Tetánico, Poliovirus inactivados y purificados: Tipo 1 Mahoney, Tipo 2 M. E. F. 1., Tipo 3 Saukett.	Suspensión inyectable	347M97 SSA
102	TRITANRIX-HB	Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S. A. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica.	TOXOIDE DIFTÉRICO, TOXOIDE TETÁNICO, BORDETELLA PERTUSSIS (CELULA COMPLETA ACTIVADA), ANTIGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B	Suspensión inyectable	443M97 SSA
103	VARILRIX	Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S. A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica	VIRUS DE VARICELA VIVOS ATENUADOS, CEPA OKA	Suspensión inyectable	467M97 SSA
104	B-VAXIN	Laboratorios Pisa, S.A. de C.V.	LABORATORIO PABLO CASSARA, CARHUE # 1096 (14096), BUENOS AIRES, ARGENTINA	ANTIGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE HEPATITIS B RECOMBINANTE	Suspensión inyectable	566M97 SSA
105	HIBERIX	Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S. A. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica.	Polisacarido capsular (RRP) de Haemophilus Influenzae tipo B, Toxoide tetánico	Solución inyectable	115M98 SSA
106	COMVAX	Merck Sharp & Dohme de México, S. A. de C. V.	Merck & Co., Inc., Sumneytown Pike, West- Point, PA 19486, EUA.	Polisacárido de Haemophilus influenzae tipo B, Complejo proteínico de membrana externa de Neisseria meningitidis grupo B, Antígeno superficial del virus de Hepatitis B recombinante	Suspensión inyectable	127M98 SSA
107	IMOVAX D.T. ADULTO	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	SANOFI PASTEUR, SA 2 Avenue Pont Pasteur, 69007 Lyon, Francia	TOXOIDE DIFTÉRICO, TOXOIDE TETÁNICO	Suspensión inyectable	196M98 SSA
108	VARIVAX III	Merck Sharp & Dohme de México, S. A. de C. V.	MERCK & CO., INC. P.O. BOX 4 WEST-POINT, PA 19486 EUA.	VIRUS DE VARICELA ZÓSTER VIVOS ATENUADOS, CEPA OKA/MERCK	Suspensión inyectable	210M98 SSA
109	PRIORIX	Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica	VIRUS VIVO ATENUADO DEL SARAMPIÓN CEPA SCHWARZ, VIRUS VIVO DE PAROTIDITIS CEPA RIT 4385, VIRUS VIVO ATENUADO DE LA RUBEOLA CEPA WISTAR RA 27/3	Suspensión inyectable	234M98 SSA
110	FLUSHIELD	Wyeth, S.A. de C.V.	WYETH LABORATORIES, INC. MARIETTA, PA 17547. USA	HEMAGLUTININA	Suspensión inyectable	322M98 SSA
111	ACTACEL	Sanofi Aventis de México, S. A. de C. V.	SANOFI PASTEUR LIMITED. 1755 Steeles Avenue West, Toronto, Ontario, Canadá, M2R3T4	TOXOIDE PERTÚSICO (TP), HEMAGUTININA FILAMENTOSA (HAF), FIMBRIAS (AGG 2+3), PERTACTINA (69 kDa), TOXOIDE DIFTÉRICO, TOXOIDE TETÁNICO, POLISACÁRIDO CAPSULAR HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO b CONJUGADO A 20µg DE LA PROTEÍNA TETÁNICA	Suspensión inyectable	011M99 SSA

