

Anexo 3

Directrices sobre la evaluación de estabilidad de las vacunas

1. Introducción	175
2. Alcance	176
3. Glosario	177
4. Consideraciones generales	179
5. Evaluación de la estabilidad en diferentes etapas de producción y uso	181
5.1 Elección de los parámetros indicadores de estabilidad y las pruebas de frecuencia	181
5.2 Compuestos Intermedios	182
5.3 Edad acumulada de un antígeno en el producto final	183
5.4 Lote final	184
6. Evaluación de la estabilidad de las vacunas: consideraciones regulatorias	185
6.1 Estudios de estabilidad para la aprobación del estudio clínico	186
6.2 Evaluación de estabilidad para la concesión de licencias	186
6.3 Seguimiento de la estabilidad posterior a la aprobación	187
6.4 Pruebas de estabilidad térmica para la liberación de lotes	187
7. Diseño de los estudios y consideraciones estadísticas	188
7.1 Consideraciones estadísticas en el diseño del estudio de estabilidad de la vacuna	188
7.2 Selección y análisis de muestras	189
7.3 Análisis empleados en los estudios de estabilidad y la expresión de los resultados	189
7.4 Diseño de los estudios en respaldo de la licencia del producto	190
7.5 Diseño del seguimiento continuo de la estabilidad posterior a la aprobación	192
7.6 Diseño de los estudios de estabilidad y análisis de los datos para respaldar los cambios en la fabricación	192
8. Análisis de los datos	194
8.1 Comparación de mediciones del estudio de estabilidad con un criterio de aceptación	194
8.2 Estimación de los parámetros de estabilidad, incluyendo la variabilidad en las estimaciones de estabilidad	194
8.3 Cálculo del periodo de caducidad y/o potencias mínimas de liberación	194
8.4 Análisis de datos del estudio de estabilidad posterior a la aprobación	195
9. Evaluación de la estabilidad de las vacunas combinadas	196
10. Etiquetado	196
Autores	196
Referencias	199

Las recomendaciones y directrices de la OMS para la producción y control de vacunas y otros productos biológicos son de carácter científico y consultivo y proporcionan orientación a las autoridades nacionales de reglamentación y de los fabricantes de vacunas (www.who.int/biologicals). Forman la base de la aceptabilidad de los productos a nivel mundial. Estas recomendaciones incluyen a la estabilidad como un elemento importante y proporcionan una guía para las pruebas de estabilidad para las vacunas individuales. El siguiente texto está escrito en forma de directrices en lugar de recomendaciones ya que las vacunas representan una clase heterogénea de agentes, y las pruebas de estabilidad deberán adaptarse para el producto en cuestión. Las directrices permiten una mayor flexibilidad que las recomendaciones con respecto a cuestiones específicas relacionadas con vacunas particulares.

1. Introducción

La estabilidad de las vacunas tiene un impacto importante en el éxito de los programas de inmunización en todo el mundo. Como parte de sus esfuerzos para asegurar la calidad de las vacunas, la OMS reconoció la importancia de definir claramente las características de estabilidad de una vacuna y hace hincapié en el papel de las autoridades regulatorias nacionales en la evaluación general de la vacuna.

El objetivo de este documento es proporcionar bases científicas y principios rectores para la evaluación de la estabilidad de la vacuna para los objetivos de la aprobación de los análisis clínicos, la concesión de licencias, y el seguimiento posterior a la aprobación.

La sensibilidad a la temperatura de las características de la vacuna, en particular la potencia, condujo al desarrollo de los requisitos de almacenamiento y cadena de frío para todas las vacunas. En la década de 1980 y a principios de la década de 1990, un enfoque importante de la OMS estaba en las pruebas de termoestabilidad, según lo medido por los análisis de potencia, como parte de la liberación de lotes. Más recientemente, los lineamientos abordaron la importancia de los estudios realizados en condiciones de almacenamiento reales, en tiempo real, y con otros factores ambientales pertinentes. Además, las directrices de la OMS para la evaluación preclínica y clínica de las vacunas destacan la necesidad de disponer de datos de estabilidad para apoyar la aprobación de un análisis clínico (1, 2). Sin embargo, hasta ahora no ha habido ningún documento de orientación integral disponible que se ocupe de la evaluación de la estabilidad de las vacunas en diferentes etapas de su desarrollo, producción, concesión de licencias, liberación de lotes y seguimiento posterior a la aprobación.

En su quincuagésimo primera reunión, el Comité de Expertos en Patrones Biológicos recomendó que la OMS estableciera un grupo de trabajo sobre evaluación de la estabilidad de las vacunas para examinar esta cuestión. La primera reunión del grupo de trabajo se celebró en el Instituto Paul Ehrlich, en Langen, Alemania, en febrero de 2002, cuando se identificaron las cuestiones principales que deben incluirse en las directrices. En su segunda reunión, celebrada en la OMS, Ginebra, en 2004, el grupo de trabajo sugirió nuevas adiciones y mejoras a las directrices propuestas, incluyendo orientación sobre el diseño de los estudios de estabilidad. Las revisiones de los estudios de estabilidad realizados sobre diferentes tipos de vacunas se realizaron en 2004 y 2005. Estas revelaron problemas en la realización, el análisis y la interpretación de los datos. En particular, se identificaron dificultades con la aplicación del programa de prueba de estabilidad en condiciones farmacéuticas aceleradas a las vacunas y con los modelos matemáticos utilizados en el análisis de datos. Además, se identificaron diferencias en la práctica actual en relación con la selección de los parámetros medidos y la frecuencia de las pruebas. Se observaron dos extremos. En algunos casos se evaluaron numerosos parámetros mientras que en otros se examinó solamente la potencia. Del mismo modo, la frecuencia y la justificación para definir intervalos apropiados de prueba variaron considerablemente.

Asimismo, se identificó la asignación de vida útil a los compuestos intermedios, así como su edad acumulativa, como un problema tanto para los fabricantes de vacunas como para las autoridades regulatorias nacionales. Un problema adicional es la evaluación

de la estabilidad de las vacunas combinadas. En 2006 se realizó un sondeo de los enfoques actuales de las pruebas de estabilidad de las vacunas dirigido tanto a los fabricantes como a las prácticas regulatorias. Los resultados de todas estas actividades se utilizaron para definir el alcance y para proporcionar las orientaciones que figuran en este documento.

La intención de este documento es complementar las recomendaciones actuales de la OMS para las pruebas de estabilidad de las vacunas individuales, como se describe en la Serie de Informes Técnicos de la OMS, al proporcionar un conjunto de principios generales y una descripción de su aplicación. La primera parte del documento está dedicado a las consideraciones generales sobre la evaluación de la estabilidad de las vacunas. A continuación figura una discusión de la estabilidad de las vacunas durante el proceso de fabricación y en el uso posterior, centrándose en los compuestos intermedios y los productos finales. Las expectativas regulatorias para los estudios de estabilidad que se realizan en diferentes etapas del desarrollo (es decir, la aprobación de análisis clínicos, concesión de licencias, liberación de lotes y seguimiento posterior a la aprobación) se indican en una sección separada. La selección de muestras y validaciones empleados en los estudios realizados para diferentes propósitos, así como la expresión de los resultados, se discuten en la sección sobre el diseño de los estudios de estabilidad y consideraciones estadísticas. Las cuestiones principales en el análisis de los datos también se consideran y se describen los enfoques para el análisis de los resultados de las pruebas de estabilidad. El documento efectivamente proporciona dos opciones a los fabricantes para las pruebas de estabilidad con respecto al diseño y al análisis de datos:

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

Al principio del proceso de desarrollo se recomienda al fabricante consultar con la autoridad nacional regulatoria estos enfoques para el diseño del estudio y el análisis de datos y su adecuación para el producto en cuestión.

En la elaboración de este documento se consideraron las directrices para la evaluación de la estabilidad de los medicamentos, incluidos los productos biológicos, publicadas por la OMS y otros organismos (3-9). Las presentes directrices no pretenden contradecir ninguno de estos documentos existentes, sino complementarlos con consideraciones específicas para las vacunas.

2. Alcance

Estas directrices se aplican a todas las vacunas contra enfermedades infecciosas.

Es importante tener en cuenta que el enfoque de estas directrices es sobre cómo evaluar la estabilidad de la vacuna, no proporcionar orientación sobre cómo estabilizar una vacuna. En estas directrices no se considera la estabilidad genética.

Las pruebas de estabilidad térmica como parte de la liberación de lotes sólo se mencionan en el contexto de la evaluación general de la estabilidad, mientras que las recomendaciones para las vacunas específicas se proporcionan en los documentos de cada vacuna individual.

3. Glosario

Las definiciones presentadas a continuación aplican a los términos utilizados en estas directrices. Pueden tener diferentes significados en otros contextos.

Estudios de estabilidad en condiciones aceleradas: estudios diseñados para determinar la velocidad de cambio de las propiedades de la vacuna a través del tiempo como consecuencia de la exposición a temperaturas superiores a las recomendadas para el almacenamiento. Estos estudios pueden proporcionar datos de respaldo útiles para establecer las especificaciones de vida útil o de liberación, pero no deben utilizarse para pronosticar la estabilidad de una vacuna en tiempo y condiciones reales. También podrían proporcionar información preliminar sobre la estabilidad de la vacuna en las etapas tempranas del desarrollo y ayudar a evaluar el perfil de estabilidad de una vacuna después de los cambios de fabricación.

Coadyuvantes: sustancias que están destinadas a mejorar la respuesta inmune pertinente y la posterior eficacia clínica de la vacuna.

Vacuna combinada: una vacuna que consta de dos o más antígenos combinados por el fabricante en la etapa de formulación final o mezclados inmediatamente antes de la administración. Tales vacunas están destinadas a proteger ya sea contra más de una enfermedad o en contra de una enfermedad causada por diferentes cepas o serotipos del mismo organismo.

Vacuna conjugada: una vacuna producida por la unión covalente de un antígeno a una proteína portadora con la intención de mejorar la inmunogenia del antígeno unido. Esta técnica se aplica más frecuentemente a los polisacáridos bacterianos para la prevención de enfermedad bacteriana invasiva.

Fecha de caducidad: la fecha indicada en el envase individual (por lo general en la etiqueta) de una vacuna final incluyendo hasta la cual se espera que el producto se mantenga dentro de las especificaciones, si se almacena como se recomienda. Se establece para cada lote añadiendo el periodo de vida útil a la fecha de fabricación o la fecha de inicio de la última prueba de eficacia.

Compuestos intermedios: material producido durante el proceso de fabricación, que todavía no se encuentra en el producto final, pero cuya fabricación es crítica para la producción exitosa de la vacuna efectiva. Como parte de la evaluación de la calidad, deben definirse tanto los parámetros cuantificables como cualitativos de un compuesto intermedio y deben establecerse las especificaciones para determinar la finalización con éxito de la etapa de fabricación antes de la continuación del proceso de fabricación. Esto incluye material que puede someterse a una modificación molecular posterior o retenerse durante un periodo prolongado de tiempo antes de su posterior procesamiento.

Especificación de liberación: una especificación que debe cumplir un lote de un producto en el momento de la liberación con el fin de asegurar que el lote mantendrá la calidad adecuada a lo largo de su vida útil.

Estudios de estabilidad en tiempo y condiciones reales: estudios sobre las características físicas, químicas, biológicas, biofarmacéuticas y microbiológicas de una vacuna, durante los periodos de vida útil y almacenamiento previstos de las muestras en las condiciones de manipulación y almacenamiento previstas y hasta su término. Los resultados se utilizan para recomendar las condiciones de almacenamiento, así como para establecer la vida útil y/o las especificaciones de liberación.

Vida útil: el periodo de tiempo durante el cual, si se almacena correctamente, se prevé que una vacuna cumpla con la especificación¹ según lo determinado mediante los estudios de estabilidad en un número de lotes del producto. La vida útil se utiliza para establecer la fecha de caducidad de cada lote. La vida útil se utiliza para el producto final; el periodo de almacenamiento se utiliza para los compuestos intermedios.

Parámetros indicadores de estabilidad: parámetros que son indicadores directos o indirectos de la eficacia de la vacuna o la seguridad demostrada en estudios clínicos. Se utilizan para evaluar la adecuación del producto a lo largo de la vida útil. La determinación de estos parámetros debe proporcionar valores cuantitativos con una velocidad detectable de cambio. Los parámetros cualitativos tales como la esterilidad también pueden considerarse, pero no pueden ser incluidos en el análisis estadístico.

Estabilidad de las vacunas: la estabilidad es la capacidad de una vacuna para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biológicas dentro de los límites especificados a lo largo de su vida útil.

Pruebas de estabilidad: una serie de pruebas diseñadas para obtener información sobre la estabilidad de una vacuna con el fin de definir su vida útil y el periodo de utilización bajo condiciones de envasado y almacenamiento especificadas.

Periodo de almacenamiento: periodo de tiempo durante el cual un compuesto intermedio puede mantenerse en condiciones de almacenamiento adecuadas.

Datos de estabilidad de respaldo: datos suplementarios, tales como los datos de estabilidad sobre lotes a pequeña escala, formulaciones relacionadas, y productos presentados en envases que no sean los previstos para la comercialización, y los

¹ Las "Especificaciones de vida útil" son aquellas especificaciones que se deben cumplir durante todo el periodo de vida útil de la vacuna (no debe confundirse con la "especificación de liberación").

fundamentos científicos que respaldan los procedimientos analíticos, el periodo de reanálisis propuesto o la vida útil y las condiciones de almacenamiento.

Estudios en condiciones extremas: estudios realizados para determinar el impacto de los factores ambientales extremos tales como la luz y las temperaturas extremas. Estos estudios generalmente no se realizan como parte de un programa de estabilidad, pero se utilizan para establecer las condiciones de envasado y del envase protector, y para respaldar el etiquetado excluyente.

Estabilidad térmica como prueba de liberación de lotes: la estabilidad de una vacuna después de la exposición a una temperatura superior a la recomendada para el almacenamiento, por un periodo determinado de tiempo, a menudo se expresa en términos del cambio en la potencia.

Periodo de utilización: periodo durante el cual se puede utilizar un líquido o una preparación reconstituida de la vacuna final en un envase abierto.

Vacunas: una clase heterogénea de medicamentos que contienen sustancias inmunogénicas capaces de inducir la inmunidad del huésped específico activo y de protección contra las enfermedades infecciosas.

4. Consideraciones generales

Los principios fundamentales de las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos, descritos en las directrices de la OMS (3) se aplican, en general, con los productos biológicos. Sin embargo, se requieren consideraciones especiales en la aplicación de estos principios a las vacunas.

La mayoría de las vacunas son conjuntos moleculares grandes y complejos que son altamente susceptibles a los factores ambientales que pueden afectar de manera significativa su actividad. Las vacunas consisten en mezclas complejas de proteínas, hidratos de carbono, lípidos, microorganismos inactivados o, en algunos casos, microorganismos vivos atenuados como componentes activos, así como estabilizantes, coadyuvantes, conservantes y otras sustancias que en conjunto contribuyen a la eficacia y la seguridad generales de la vacuna. La intención de estas directrices de la OMS para la evaluación de la estabilidad de las vacunas es discutir problemas específicos de las vacunas y facilitar el desarrollo de procedimientos de evaluación de la estabilidad "adaptados a la vacuna". Tales problemas incluyen la sensibilidad inherente de sustancias biológicas a los cambios en las condiciones ambientales, la importancia de las pruebas que reflejan la potencia y su grado de incertidumbre, y el hecho de que, en general, un único parámetro es insuficiente para documentar la estabilidad y que debe establecerse un perfil de estabilidad. Además, tendrían que abordarse las consideraciones de los aspectos microbiológicos tales como la carga biológica o la esterilidad de los productos intermedios o finales y la eficacia de los agentes antimicrobianos.

Entre los factores ambientales que se considera que influyen en los productos farmacéuticos, el único que afecta a las características de todas las vacunas con el tiempo es la temperatura. El impacto de la humedad no es relevante para la gran mayoría de las

vacunas debido a su formulación líquida y la naturaleza protectora de los envases, siempre que el sistema de cierre del vial o ampollita sea apropiado. Además de la temperatura, otros factores ambientales (por ejemplo, la luz) podrían considerarse en el desarrollo de nuevas vacunas. Sin embargo, la fotoestabilidad no se considera como una prueba obligatoria en los estudios de estabilidad de la vacuna. Para aquellas vacunas que son susceptibles a la luz, como la vacuna de Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), el uso de vidrio de color ámbar es parte de la práctica habitual en el envasado y envío. Sin embargo, esto es una medida para proteger a la vacuna de la luz y no requiere que se exponga a la luz a las vacunas de las que ya se conoce que son susceptibles en los estudios de estabilidad de rutina.

Los estudios en condiciones extremas como la luz o temperaturas extremas no son obligatorios en los estudios de estabilidad de la vacuna. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando una vacuna esté prevista para un mercado en el que la exposición a temperaturas extremas u otros factores ambientales sea una posibilidad real. Los estudios en condiciones extremas también ayudan a determinar la estabilidad intrínseca de una vacuna mediante el establecimiento de vías de degradación con el fin de identificar los productos de degradación probables y para validar el poder indicador de estabilidad de los procedimientos de análisis utilizados. Estos estudios pueden incluir la exposición de una vacuna a temperaturas mayores que las recomendadas para el almacenamiento, a la luz, agentes oxidantes y de congelación-descongelación, así como la susceptibilidad a la hidrólisis en un intervalo de valores de pH.

Un problema importante en la evaluación de estabilidad de la vacuna es que muchas vacunas poseen una actividad biológica específica que no puede caracterizarse completamente sólo mediante métodos fisicoquímicos. Los análisis biológicos desempeñan una función importante en el control de la calidad de las vacunas y son parámetros esenciales de la calidad de las vacunas. Los análisis de potencia con base en una prueba de provocación *in vivo* (por ejemplo, prueba de Kendrick contra la tos ferina de células enteras y la prueba de la vacuna contra la rabia de los Institutos Nacionales de Salud (NIH)) son ejemplos típicos de los parámetros utilizados para analizar la estabilidad de la vacuna. Las pruebas de estabilidad de la vacuna se basan en la determinación del cambio en una propiedad de la vacuna que puede ser un indicador directo o indirecto de la inmunogenia de la vacuna o de la eficacia. También se debe considerar la seguridad en los estudios de estabilidad de la vacuna y las especificaciones definidas en la etapa de concesión de licencia.

La reversión potencial a la toxicidad y los cambios en los complejos componentes de la vacuna son cuestiones específicas a las vacunas. Ejemplos de parámetros que podrían analizarse como parte de los estudios de estabilidad incluyen la prueba de sensibilidad con histamina (vacunas contra la tos ferina), el nivel de polisacárido libre, desorción del coadyuvante y la agregación del coadyuvante. La sensibilidad para detectar el cambio es un atributo importante de los análisis que miden parámetros indicadores de estabilidad que es probable que sean clínicamente pertinentes.

Los análisis incorporados en los estudios de estabilidad de la vacuna utilizados para determinar características de la vacuna, incluyendo la actividad biológica (por ejemplo, potencia, contenido de antígeno y toxicidad específica), se realizan antes o después de la exposición de la vacuna a:

180
■
|
|

- la temperatura de almacenamiento recomendada (estudios en tiempo y condiciones reales); o
- temperaturas más altas que las recomendadas para el almacenamiento (estudios de estabilidad en condiciones aceleradas).

Dada la variabilidad inherente de los análisis biológicos, el uso de materiales de referencia es de importancia crítica en la interpretación de los datos generados en los estudios de estabilidad. Los materiales de referencia deben calibrarse frente al Patrón Internacional Biológico cuando esté disponible. El propósito de los Patrones Internacionales es garantizar la comparabilidad de la potencia de las vacunas en todo el mundo. En respuesta a la necesidad mundial de materiales de referencia, el programa biológico de la OMS, junto con sus centros de colaboración, se ha centrado en el establecimiento de Patrones Internacionales y Preparaciones de Referencia para las vacunas y otros productos biológicos (<http://www.who.int/biologicals/IBRP/index.htm>). La evaluación de la estabilidad de los Patrones Internacionales y materiales de referencia es un elemento esencial en el establecimiento de estos patrones y se discute en las recomendaciones de la OMS para materiales de referencia internacional (10). También es tema de una iniciativa de la OMS separada y no se tratará más adelante en este documento. No obstante, cuando un Patrón Internacional o Reactivo de Referencia es un lote de vacuna, se pueden aplicar algunas de las consideraciones descritas en este documento. La importancia de las preparaciones de referencia estables en la evaluación de la estabilidad de las vacunas es crítica y se discute más adelante en la sección sobre el diseño de los estudios y consideraciones estadísticas (sección 7.3).

5. Evaluación de la estabilidad en diferentes etapas de producción y uso

El concepto actual del aseguramiento de la calidad de las vacunas se basa en la congruencia general de la producción, que involucra varios controles intermedios durante el proceso, en lugar de basarse simplemente en un único análisis de liberación de lotes. Por consiguiente, resulta crucial el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación en el establecimiento de la confianza en el proceso de producción. Las pruebas de estabilidad deben ser vistas como un proceso continuo a partir del desarrollo de la vacuna a través de la concesión de licencias hasta el monitoreo posterior a la aprobación. Aunque los estudios en diferentes etapas difieren en esencia, por ejemplo, en términos de su diseño, los parámetros de prueba y las condiciones ambientales a las que están expuestas las vacunas, este es un proceso continuo para el monitoreo de la estabilidad de la vacuna a lo largo del ciclo de vida de la vacuna.

5.1 Elección de los parámetros indicadores de estabilidad y las pruebas de frecuencia

Dependiendo de la naturaleza de los antígenos y otros componentes así como del proceso de fabricación, los parámetros indicadores de estabilidad deben seleccionarse caso por caso.

En la selección de los parámetros indicadores de estabilidad, siempre deben considerarse las posibles implicaciones clínicas de los cambios observados. Idealmente, los parámetros indicadores de estabilidad deben reflejar la relación entre la calidad de las vacunas y la eficacia o la seguridad como se demostró en los análisis clínicos. Para la mayoría de las vacunas, la potencia se considera como un parámetro indicador de estabilidad que refleja el impacto potencial de las condiciones ambientales sobre la inmunogenia y la eficacia protectora de una vacuna posterior. Por ejemplo, las especificaciones de potencia superior e inferior para las vacunas de virus activos reflejan la relación de potencia de la vacuna tanto con la dosis mínima utilizada para demostrar la eficacia en los análisis clínicos, como con la dosis máxima que se demostró que es segura.

Debe hacerse todo lo posible para identificar los parámetros indicadores de estabilidad durante el desarrollo de una vacuna, teniendo en cuenta la posible relación existente entre la actividad biológica (por ejemplo, toxicidad o potencia) y la seguridad y eficacia demostrada en los análisis clínicos.

Los parámetros que pueden cambiar con el tiempo, pero no tienen correlación con la eficacia y la seguridad en términos clínicos en algunos casos pueden utilizarse para ayudar a demostrar la congruencia de la producción. Los fabricantes deben definir el perfil de estabilidad y proponer parámetros indicadores de estabilidad de la vacuna en cuestión. Esto proporciona la garantía de que los cambios en las características del producto, incluyendo la potencia, serán detectados mediante análisis fisicoquímicos y biológicos apropiados.

Para las vacunas activas atenuadas, el título es un parámetro indicador de estabilidad obvio que puede estudiarse directamente en el lote intermedio y/o final. Los parámetros distintos a los indicadores de potencia también deben considerarse ya que indican cambios en la calidad de las vacunas con efectos desconocidos sobre la eficacia y la seguridad. Dichos parámetros pueden incluir, además de potencia *in vivo* e *in vitro*, el contenido de antígeno, la apariencia, el pH, la seguridad general, la toxicidad específica, el contenido de agente antimicrobiano, la integridad de la adsorción, la esterilidad, el contenido de coadyuvante (adsorbente) y los cambios en las propiedades fisicoquímicas.

Para las vacunas no activas, puede no ser posible o pertinente analizar la potencia directamente en un compuesto intermedio y esto tendrá que estudiarse en vacunas formuladas (por ejemplo, adsorbidas). El enfoque actual para las pruebas de frecuencia (a los 3, 6, 9, 12 y 18 meses y posteriormente cada 6 meses) descrito para los productos farmacéuticos, no se aplica a todas las vacunas. Por lo tanto, los puntos de tiempo adecuados para las pruebas deben elegirse de forma que se consideren las características de la vacuna en cuestión, la velocidad de cambio del parámetro medido, el propósito de las pruebas, el diseño del estudio y el posterior análisis de datos. Los puntos del tiempo así

como los parámetros indicadores de estabilidad deben consultarse con la autoridad regulatoria nacional en el contexto del diseño del estudio y el análisis de datos.

5.2 Compuestos Intermedios

Los procesos de producción de vacunas implican la producción de productos intermedios como las cosechas, los antígenos purificados a granel, antígenos coadyuvantes/adsorbidos a granel y granel final. A menos que sean inestables o inmediatamente necesarios por razones logísticas, tales compuestos intermedios por lo general no son procesados inmediatamente y son posibles los periodos de almacenamiento de hasta varios años. La prueba de estabilidad se debe realizar en diferentes etapas de la producción, es decir, cosechas individuales, monovalentes a granel, polivalentes a granel y granel final. La estabilidad debe analizarse de manera adecuada y la documentación debe proporcionarse para cada una de las etapas mencionadas según sea apropiado para el producto en cuestión.

En vista de estos largos tiempos de almacenamiento o vidas útiles propuestas, puede no estar disponible un conjunto de datos completo que demuestre la estabilidad en tiempo real en el momento de la autorización de un nuevo producto o de un cambio en el proceso de producción. Las autoridades regulatorias nacionales pueden considerar la concesión de una licencia bajo la condición de que los datos de estabilidad en tiempo real/condiciones reales serán proporcionados de manera continua a medida que estén disponibles.

En tales casos, los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas pueden proporcionar datos útiles para respaldar la concesión de licencias. Cabe destacar que, con independencia del diseño de los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas, por definición, las conclusiones serán con base en extrapolaciones de los datos recolectados y por lo tanto tendrán importantes limitaciones en cuanto a su valor en la predicción de los datos de estabilidad en tiempo real. La aceptación final, anterior o posterior a la concesión de licencias, de un periodo de almacenamiento de un compuesto intermedio o una vida útil de un producto final siempre debe basarse en los datos de estabilidad en tiempo real/condiciones reales.

Los periodos de almacenamiento propuestos deben validarse mediante estudios de estabilidad adecuados y los datos deben presentarse como parte del expediente de concesión de licencias. La elección de los parámetros indicadores de estabilidad debe justificarse, así como la frecuencia de las pruebas. Debe considerarse la naturaleza acumulativa de la edad real de un antígeno hacia el final de la vida útil del producto final.

5.3 Edad cumulativa de un antígeno en el producto final

La estabilidad de las características de un producto final deberá garantizarse durante la vida útil completa, independientemente de la edad de los compuestos intermedios en el tiempo que se usan en el proceso de producción. La edad total de todos los componentes al final de la vida útil se considera como edad cumulativa del producto. En la práctica, los datos de estabilidad en el producto final deberán incluir los datos generados en los compuestos intermedios de distintas edades usados en la formulación final.

Es posible que los datos completos de estabilidad que abarcan la edad acumulada total de todos los antígenos en una vacuna no estén disponibles antes de la aprobación de los periodos de almacenamiento y la vida útil o aprobación de su extensión. Sin embargo, se alienta a los fabricantes a recopilar dichos datos de forma continua y a reportarlos a las autoridades regulatorias nacionales.

Las condiciones de almacenamiento y los periodos correspondientes a los compuestos intermedios deberán especificarse hasta que haya disponible evidencia suficiente para demostrar que la edad de los compuestos intermedios no tiene impacto en la calidad, seguridad y eficacia del producto final. Los estudios de estabilidad acelerada también podrán realizarse para demostrar que la estabilidad del producto final no está afectada por un compuesto intermedio envejecido.

Se alienta a las autoridades regulatorias nacionales a solicitar y evaluar los datos.

5.4 Lote final

5.4.1 Formulación de la vacuna

La estabilidad de un lote final de vacunas depende tanto de la estabilidad de todos los compuestos intermedios como de la formulación final. Por lo tanto, los datos sobre la estabilidad de los compuestos intermedios así como de la formulación final deberán entregarse a la autoridad regulatoria nacional. En el caso de vacunas combinadas, la estabilidad de cada componente deberá evaluarse y estos datos incluirse en el dossier del fabricante. La estabilidad cumulativa y su impacto potencial en la estabilidad y calidad general de la vacuna final se deberán considerar cuidadosamente. La prueba de estabilidad del lote final podría realizarse para distintos propósitos, y los detalles sobre el diseño y el análisis de datos subsecuente se proporcionan en las secciones 7 y 8 de estos lineamientos.

5.4.2 Presentación de la vacuna, envase y sistema de cierre

Además de los datos sobre estabilidad de la formulación final, otros factores que pueden afectar la estabilidad de una vacuna durante su uso también deberán analizarse en el estudio de estabilidad. Las interacciones potenciales entre la vacuna y el envase y sistema de cierre son particularmente importantes para las vacunas en forma líquida. El impacto del envase y sistema de cierre en la estabilidad de la vacuna y la calidad en general deberán analizarse por medio de la exposición de muestras y mantenerlas en distintas posiciones durante un periodo de tiempo determinado. Estas posiciones deberán imitar situaciones posibles que puedan ocurrir durante la transportación y el almacenamiento de la vacuna y que proporcionen contacto entre la vacuna y el envase y sistema de cierre (en posición vertical, horizontal o invertida).

5.4.3 Estabilidad de vacunas liofilizadas

Los datos para respaldar el uso propuesto de la vacuna tras la reconstitución, el periodo de almacenamiento máximo y las condiciones de almacenamiento deberán generarse como parte del estudio de estabilidad realizado en el lote final.

En la evaluación de las vacunas liofilizadas, la humedad residual deberá especificarse. El periodo de reconstitución (tiempo necesario para la reconstitución) y aspecto de la vacuna reconstituida deberá definirse.

La estabilidad de un diluyente deberá analizarse como un componente individual así como en el contexto de la vacuna reconstituida.

5.4.4 Estabilidad de una vacuna en el caso de “oscilaciones de corta duración” conocidas fuera de las condiciones de almacenamiento según se declara en la etiqueta

En general, durante la producción, almacenamiento, transportación y uso, una vacuna tiene que mantenerse bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas, en particular la temperatura, misma que garantiza el mantenimiento de su calidad y, por lo tanto, su seguridad y eficacia. Todas las medidas posibles deberán tomarse para evitar la exposición del producto a temperaturas inapropiadas, ya sean demasiado altas o demasiado bajas (por ejemplo: la congelación afecta de manera adversa a los antígenos absorbidos). El uso de registradores de temperatura o monitores de vial de vacunas (VVM, por sus siglas en inglés) está previsto para detectar la exposición de vacunas a temperaturas fuera o más allá de los límites recomendados (10, 11).

Por razones logísticas, las “oscilaciones de corta duración” fuera de la cadena de frío validada puede que sean inevitables ocasionalmente, en particular durante el manejo, transportación y uso de la vacuna en zonas climáticas con altas temperaturas. Cuando una necesidad de esta índole se identifica para una vacuna determinada, deberán realizarse estudios bajo condiciones que imitan, en la medida de lo posible, aquellas de las exposiciones previsibles. Dichos estudios deberán involucrar la exposición a temperaturas adecuadas, más altas que aquellas recomendadas para almacenamiento, durante un periodo definido. Usualmente, los estudios involucran parámetros que reflejan la potencia de la vacuna (ejemplo: inmunogenia, contenido de antígeno y distribución por tamaño molecular), pero, en algunos casos, también puede incluir otros parámetros indicadores de estabilidad (ejemplo: sacáridos libres para vacunas conjugadas de polisacáridos, pruebas para integridad molecular y productos de degradación, toxicidad específica y anómala, reversibilidad de desintoxicación y humedad residual). Para las vacunas liofilizadas, los estudios de exposición en el producto reconstituido también pueden proporcionar resultados útiles.

6. Evaluación de estabilidad de vacunas: consideraciones regulatorias

La evaluación de estabilidad es una parte vital de la valoración de calidad y seguridad de la vacuna sujeta a una supervisión regulatoria detallada. El propósito de los estudios de estabilidad es ayudar a asegurar que las vacunas son de una calidad aceptable y, por lo tanto, que tienen una seguridad adecuada y perfiles de eficacia al final de sus vidas útiles o periodos de almacenamiento bajo las condiciones ambientales recomendadas. Los estudios

de estabilidad sobre las vacunas se llevan a cabo para determinar el periodo de almacenamiento de los compuestos intermedios, para determinar o modificar una vida útil máxima o una especificación de liberación mínima para el producto final y para monitorear la estabilidad de la vacuna después de la aprobación. Otro objetivo de los estudios de estabilidad es proporcionar información para estudios de comparabilidad subsecuentes que sigan los cambios en la fabricación o formulación. Los datos de estabilidad ayudan a asegurar que el producto comercializado permanezca dentro de las especificaciones para toda su vida útil.

Un protocolo de estabilidad es un elemento importante del dossier del fabricante y deberá incluir todos los análisis realizados para respaldar la vida útil de la vacuna en cuestión. Dado que el aseguramiento de la estabilidad es un proceso continuo, el dossier entregado para licencia necesita complementarse con los datos de los estudios de estabilidad completados posteriormente. Los datos provistos para la licencia deberán generarse en los lotes representativos de la producción a escala de fabricación prevista, así como de la formulación final.

Las autoridades regulatorias nacionales deberán asegurar que se han realizado los estudios de estabilidad adecuados en todas las etapas de producción y que dichos estudios respaldan adecuadamente las condiciones propuestas para el almacenamiento. Cualesquiera cambios en la fabricación necesitarán estudios de estabilidad adicionales y aprobación regulatoria.

6.1 Estudios de estabilidad para la aprobación de estudios clínicos

Las vacunas en desarrollo deberán estar completamente caracterizadas antes del inicio de los estudios clínicos de fase III (1, 2). Deberán generarse suficientes datos de estabilidad para caracterizar la estabilidad de los lotes durante los estudios clínicos. Ya que con frecuencia los correlatos de protección no se conocen en esta etapa, es usualmente difícil definir una valoración de potencia apropiada u otros parámetros indicadores de estabilidad. Los datos generados en fases previas de evaluación clínica (fases I y II) podrían usarse para modelar dosis y otros parámetros para los estudios clínicos de fase III. Deberán identificarse los productos de degradación potencial que podrían desarrollarse con el tiempo.

Además de los datos de los estudios en tiempo real, los datos de estabilidad acelerada pueden desempeñar una función como fuente de esta información. Pueden usarse modelos matemáticos para estimar la potencia de vacunas brindadas en estudios clínicos.

Todos los datos y la documentación relevante deberán estar disponibles para las autoridades regulatorias.

6.2 Evaluación de estabilidad para licencia

La estabilidad de la vacuna, y por lo tanto, la vida útil propuesta, la fecha de caducidad y las condiciones de almacenamiento deberán determinarse sobre la base de los resultados de los estudios de estabilidad en tiempo real. Los estudios de estabilidad deberán realizarse en

material representativo del proceso de fabricación final y formulación final. Además de los datos de estabilidad en tiempo real, los datos generados en los estudios de estabilidad acelerada pueden usarse para respaldar una especificación de liberación mínima propuesta cuando el producto final está sujeto a oscilaciones de temperatura durante el manejo y el envío.

El análisis extenso durante el desarrollo de una vacuna deberá proporcionar información sobre parámetros indicadores de estabilidad. Aún más, también podría ayudar a establecer algunos valores teóricos de los parámetros que podrían servir, potencialmente, para la extrapolación de los datos en la etapa más avanzada. Las predicciones más precisas están basadas en modelos matemáticos biológicamente relevantes de parámetros indicadores de estabilidad. Los prerequisites para la extrapolación de los datos son consistencia de fabricación, resultados cuantitativos de las valoraciones realizadas en parámetros clínicamente relativos y el uso de un diseño apropiado del estudio y análisis de los datos. Las consideraciones ulteriores del diseño de los estudios para respaldar la licencia y el análisis de los datos se discuten en las secciones 7 y 8 de estos lineamientos.

Los estudios que respaldan la estabilidad de la vacuna para el propósito de licencia tienen que realizarse de manera adecuada para una vacuna particular y, por su parte, la documentación debe entregarse a las autoridades regulatorias nacionales. Se deberán generar suficientes datos de estabilidad para respaldar la vida útil propuesta para la vacuna en su envase final. Esto deberá evaluarse caso por caso, tomando en cuenta las características de la vacuna y su relevancia potencial para eficacia clínica y seguridad. La estabilidad de los lotes finales, así como la estabilidad de los compuestos intermedios, deberá demostrarse, y deberán entregarse los datos de respaldo en el dossier del fabricante.

Cuando se propone una vida útil de más de 6 meses y el cambio en el parámetro de estabilidad es lineal, deberán entregarse como un mínimo los datos reales de condiciones de almacenamiento y un tiempo real de 6 meses. El modelo de la especificación de liberación mínima con menos de 12 meses de datos es muy poco fiable. Con menos datos, la especificación de liberación mínima calculada será artificialmente alta. Los datos a escala piloto pueden ser aceptables siempre y cuando los lotes a escala de fabricación se analicen tras la aprobación y demostración de comparabilidad. El tiempo real y los datos reales de condiciones de almacenamiento deberán requerirse para todas las vacunas. Deberá determinarse la estabilidad del granel final o del lote final, definirse los parámetros por ser medidos y establecidas las especificaciones. El análisis de degradación acelerada deberá considerarse como un respaldo a los estudios de condiciones reales y al tiempo real, y no como un reemplazo de los mismos.

Sin embargo, algunos procesos de producción pueden tener calendarios muy ajustados (por ejemplo, vacunas de influenza estacionaria) y, en dichos casos, la extrapolación de los datos generados en años anteriores se puede considerar como aceptable.

6.3 Monitoreo de estabilidad posterior a la licencia

Se recomienda un monitoreo continuo de la estabilidad de la vacuna después de la licencia. Para este propósito, se pueden usar distintos diseños de estudios. El objetivo de los estudios

de estabilidad posteriores a la licencia es respaldar las especificaciones de vida útil y refinar el perfil de estabilidad de la vacuna en cuestión. Algunos detalles sobre el diseño y el análisis de datos se proporcionan en las secciones 7 y 8 de este documento.

Los datos se deberán proporcionar de forma anual a las autoridades regulatorias nacionales.

6.4 Análisis de estabilidad térmica para liberación del lote

La estabilidad térmica deberá considerarse como una característica de la vacuna que proporciona un indicador de consistencia de producción en el contexto de liberación de lote. El análisis de estabilidad térmica no está diseñado para proporcionar un valor teórico de estabilidad en tiempo real, sino para analizarse en cuanto a conformidad con una especificación definida para una vacuna analizada.

El análisis de estabilidad térmica es parte de las especificaciones de liberación del lote para vacunas vivas atenuadas como la vacuna contra la poliomielitis (OPV, por sus siglas en inglés), sarampión, paperas y la vacuna contra la rubeola (MMR, por sus siglas en inglés) y la fiebre amarilla.

En las recomendaciones actuales de la OMS para vacunas individuales, la estabilidad térmica se considera como especificación de vida útil.

Sin embargo, la pertinencia de dicho análisis para la liberación del lote de vacunas no activadas deberá considerarse cuidadosamente y la necesidad del mismo justificada. En principio, si el índice de cambio no tiene relevancia para la seguridad y eficacia de una vacuna particular, sería difícil justificar un análisis de estabilidad térmica durante la liberación del lote más allá que como una indicación de consistencia lote a lote. Por ejemplo, la reducción del contenido de reactivo podría detectarse tras la exposición de la vacuna a temperaturas elevadas, pero podría o no estar directamente vinculado con inmunogenia y eficacia subsecuente de la vacuna. Por lo tanto, la pertinencia de dicha valoración deberá considerarse cuidadosamente caso por caso.

En cuanto a las vacunas en desarrollo, se deberá investigar la pertinencia del análisis de estabilidad como parte de la liberación del lote. La justificación científica deberá estar basada en la evaluación del valor actual del análisis en entendimiento general de la calidad de la vacuna y el efecto de variables de producción. Si no hay valor añadido, el análisis de estabilidad térmica no deberá requerirse como una valoración de liberación del lote.

7. Diseño de estudios y consideraciones estadísticas

Los objetivos de los estudios de estabilidad difieren durante el ciclo vital de una vacuna. Los estudios de estabilidad se llevan a cabo con el fin de:

- determinar condiciones de almacenamiento y de vida útil y respaldar la licencia;
- monitorear la estabilidad de la vacuna en el periodo posterior a la licencia; y

- respaldar cambios en la fabricación por medio de la demostración de comparabilidad del producto fabricado por procesos diferentes.

El diseño de los estudios de estabilidad de la vacuna deberá indicar claramente el propósito del estudio, los análisis de los resultados y la interpretación subsecuente de los datos. Además, la variabilidad de las valoraciones biológicas deberá considerarse cuidadosamente, así como seleccionar un diseño apropiado para el estudio y el análisis de datos.

El estudio de estabilidad de la vacuna deberá respaldarse por un protocolo. El protocolo de estudio deberá incluir el formato de valoración de estabilidad (es decir, el nombre de corridas de la valoración), así como el número de e intervalos entre los momentos de medición del estudio de estabilidad. La estabilidad de los materiales de referencia también es importante. Los resultados de un estudio de estabilidad de la vacuna pueden estar ya sea sujetos a los criterios de aceptación o someterse a análisis estadísticos para estimar las características clave de la estabilidad de la vacuna.

7.1 Consideraciones estadísticas en el diseño del estudio de estabilidad de la vacuna

Hay varias consideraciones estadísticas asociadas con el diseño estadístico e interpretación de los resultados de un estudio de estabilidad de la vacuna. Estas se relacionan con la estimación de riesgo para las vacunas asociadas con la recepción de vacunas inseguras (por ejemplo, una vacuna con una potencia más alta que la demostrada como segura en estudios preclínicos o clínicos) o no efectivas (por ejemplo, una vacuna con una potencia más baja que la demostrada como efectiva en estudios clínicos), así como del riesgo para el fabricante de que el análisis no respalde un producto genuinamente aceptable.

Los estudios de estabilidad que respaldan el tiempo real y las condiciones reales deberán diseñarse para minimizar la incertidumbre asociada con la caracterización del cambio en el producto a lo largo del tiempo. Esto puede lograrse en diversas maneras. El incremento de análisis de varios lotes en un número creciente de momentos de medición reduce la incertidumbre estadística en el índice de pérdida del producto y, por lo tanto, proporciona una mejor información para asegurar potencia y seguridad adecuadas durante la vida útil del producto. Debido a la carga creciente volcada en los laboratorios analíticos, esto podría combinarse con el diseño de análisis extremos y el diseño de análisis de matriz (sección 7.2), que pueden usarse con el fin de reducir la cantidad de análisis requeridos para determinar la vida útil de la vacuna o los criterios de aceptación mínimos de liberación. La incertidumbre en el índice de pérdida durante los estudios de estabilidad acelerada se minimiza por medio de análisis al inicio y final del estudio.

7.2 Selección y análisis de muestras

Cuando se presenta la misma formulación final en un volumen diferente, cantidad en unidades o masa, se puede considerar un diseño de análisis extremos en la selección de

muestras. El diseño de análisis extremos es un diseño de estudio de estabilidad en donde la misma concentración y sistema de envase y cierre se usan para tres o más volúmenes de llenado, por lo que el tamaño del envase más pequeño y más largo se considera como representativo de todos. El diseño está basado en el supuesto de que la estabilidad de las muestras de condición intermedia se representa por medio de los datos generados en los extremos. Esta aproximación puede requerir algunos datos para demostrar que este supuesto es válido.

Para cada muestra, se deberán incluir un mínimo de tres lotes de la vacuna en el estudio. Se deberá hacer un esfuerzo para fabricar lotes a partir de componentes independientes. Si se utilizan menos de tres lotes en un estudio, esto deberá justificarse en el protocolo de estudio de estabilidad. Esto puede ser el resultado de restricciones en la disponibilidad del material del estudio de estabilidad. Se pueden usar más de tres lotes para obtener un estimado de pérdida de estabilidad más fiable.

El uso de un diseño estadístico previsto para asegurar que las muestras analizadas son representativas de todas las muestras se conoce como diseño de análisis de matriz. Para este propósito, se analizan diferentes fracciones de muestras en diferentes momentos de muestreo.

7.3 Valoraciones empleadas en estudios de estabilidad y expresión de resultados

Se deberá hacer todo esfuerzo posible para utilizar valoraciones cuantitativas que den como resultado un valor definido (por ejemplo, potencia en unidades internacionales o contenido de antígeno en microgramos). Los resultados descriptivos reportados únicamente como éxito o fracaso no deberán usarse si la valoración puede proporcionar un valor definido. La importancia particular de los resultados cuantitativos está en la determinación del índice de cambio en donde las medidas reales se necesitan para el análisis adecuado de los datos. El uso del criterio éxito/fracaso es una excepción y tiene valor limitado en los estudios de estabilidad. Por ejemplo, en el caso de análisis de esterilidad realizado al inicio y final de los estudios de estabilidad, el resultado usualmente se presenta como “éxito”. La interpretación de dicho resultado refleja que cualquier cambio que pudiera ocurrir con el tiempo, esto no afectó la esterilidad del producto. Sin embargo, dicho resultado no puede ser parte de ningún análisis usando modelos matemáticos.

La validación de las valoraciones es otra cuestión de importancia crítica para la evaluación de estabilidad de una vacuna. Diseños de estudio adecuados pueden usarse para mitigar el efecto de variabilidad de valoración de estabilidad. La calibración para un estándar y el uso de preparaciones de referencia estables en el estudio de estabilidad son cruciales y deberán considerarse cuidadosamente en el análisis de los datos. La comparación con una muestra no incubada proveniente del lote de estabilidad puede reducir el efecto de variabilidad a largo plazo de métodos como las biovaloraciones. Para este propósito, las muestras de análisis se pueden regresar a la condición de almacenamiento bajo la cual la vacuna se conoce como estable (por ejemplo, -70°C), y después analizarse junto con muestras no incubadas provenientes del lote de estabilidad. Esta estrategia es

adecuada si el objetivo del estudio es estimar el índice de pérdida. El análisis de lotes puede emplearse cuando se requiera un estimado fiable del índice de pérdida.

Debido a la variabilidad de valoración, números elevados de lotes e intervalos más cortos, que dan como resultado un análisis más frecuente, incrementan el riesgo de que las medidas individuales parezcan no demostrar un producto genuinamente aceptable si se requiere que cada resultado individual cumpla con un criterio de aceptación. Aún más, esta aproximación también incrementa la probabilidad de que fechas de caducidad inadecuadamente largas puedan fijarse, incrementando así el riesgo de que los estudios puedan respaldar la liberación de producto que no es efectivo durante el periodo de caducidad. Este riesgo puede mitigarse por medio del uso de un protocolo adecuadamente documentado que describa los objetivos del estudio, los análisis de datos propuestos y la interpretación de los resultados del estudio de estabilidad.

7.4 Diseño de estudios en respaldo de la licencia del producto

La vida útil de la vacuna y/o los criterios de liberación deberán respaldarse por estudios en tiempo real. Dichos estudios se llevan a cabo durante el desarrollo de vacunas para examinar la cinética de la potencia de la vacuna u otros atributos. Estos estudios deberán llevarse a cabo en materiales que sean representativos de compuestos intermedios de proceso final y en producto acondicionado para su comercialización; sin embargo, pueden incluir estudios sobre material de desarrollo temprano cuando se pueda hacer una sólida justificación científica. Se debe demostrar la comparabilidad entre los lotes de fabricación a escala completa y los lotes de desarrollo. El objetivo de estos estudios es respaldar la potencia de liberación mínima o la vida útil máxima que asegure que el producto mantiene una potencia mínimamente efectiva durante su vida útil y, en algunos casos, para asegurar que los productos de degradación no exceden los niveles comprobados como seguros en estudios clínicos o preclínicos.

Los estudios de estabilidad en producto acondicionado para su comercialización deberán respaldar las exposiciones planeadas de una vacuna a temperaturas asociadas con oscilaciones de temperatura esperadas, así como a la temperatura de almacenamiento indicada en la etiqueta. Esta incluye las condiciones para el etiquetado, acondicionamiento e inspección, así como el envío de la vacuna a distribuidores comerciales. Los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo pueden llevarse a cabo paralela en lugar de consecutivamente cuando la vacuna es estable en una condición de almacenamiento particular o cuando se ha demostrado que el almacenamiento a una temperatura no afecta la estabilidad de la vacuna bajo una condición de almacenamiento subsecuente.

Los estudios de estabilidad a largo plazo en productos acondicionados para su comercialización deberán proveer información suficiente que revele la cinética del producto, así como el establecimiento de la vida útil. Así, si los estudios preliminares de la vacuna acondicionada indican una cinética no lineal, con un cambio rápido temprano en las características del producto, se deberán registrar más lecturas en tiempos de medición tempranos para caracterizar la cinética de mejor manera, mientras que las medidas más tardías pueden registrarse en intervalos más largos. Los intervalos más largos pueden

seleccionarse cuando la cinética de la vacuna sea lineal. En este caso, los estudios también se pueden designar para proporcionar evidencia temprana fiable sobre la estabilidad del producto.

Los estudios de estabilidad en compuestos intermedios de proceso, como graneles, se realizan para establecer un periodo de almacenamiento para el compuesto intermedio. Estos pueden realizarse en intervalos regulares durante el periodo de almacenamiento intermedio propuesto y deberán respaldar una caracterización fiable de la cinética del compuesto intermedio. Por ejemplo, las muestras de un granel que está previsto para un almacenamiento de 3 años a -70°C puede muestrearse en intervalos de 6 meses. Los datos de dicho estudios pueden usarse para demostrar el mantenimiento de una característica de estabilidad durante el periodo de almacenamiento propuesto o puede evaluarse por métodos estadísticos como análisis de regresión durante la duración del estudio.

Se deberá incluir un mínimo de tres lotes de vacuna en el estudio. Si se usan menos de tres lotes, esto deberá justificarse en el protocolo de estudio de estabilidad. Esto puede ser el resultado de restricciones en la disponibilidad del material del estudio de estabilidad. Se pueden usar más de tres lotes para obtener un estimado de pérdida de estabilidad más fiable.

Generalmente, los datos de los estudios diseñados para respaldar la fecha de caducidad o los criterios de liberación se analizan ya sea por medio de la comparación de resultados individuales con cantidades mínimas o máximas reconocidas como clínicamente efectivas o seguras, o por medio del cálculo de parámetros asociados con la cinética del atributo de la vacuna y el uso de esa información para fijar el criterio de liberación o fechas de caducidad que proporcionan garantía de eficacia y seguridad durante la vida útil del producto.

7.5 Diseño de la vigilancia continua de la estabilidad posterior a la concesión de la licencia

Los estudios de la estabilidad posterior a la concesión de la licencia deben llevarse a cabo para vigilar la consistencia de la estabilidad de la vacuna. Se ponen en vigilancia uno o más lotes de estabilidad a largo plazo. Los parámetros de estabilidad que se deben incluir son atributos relacionados con la seguridad y eficacia del producto. Algunos parámetros relacionados con el cierre del envase, o la integridad del estudio de estabilidad, tal como la esterilidad, se pueden analizar al final del periodo de estudio. Debe realizarse periódicamente un análisis de integridad físico, químico o microbiológico (p. ej. ingreso de un colorante, descomposición bajo presión o al vacío, reto microbiológico o inmersión). Estas pruebas tienen varias ventajas, tales como:

- detectar una ruptura en el contenedor o en el sistema de cierre durante la vida útil;
- no requieren mucho tiempo; y
- reducen la posibilidad de resultados falsos positivos del análisis de esterilidad.

El número e intervalo de momentos de medición deben justificarse en un protocolo de estudio de estabilidad. Se pueden usar diseños estadísticos estratégicos en conjunto con un plan de análisis de datos establecido, que documente la interpretación de los resultados estadísticos, así como las medidas que se tomarán tras el incumplimiento del criterio de aceptación del estudio de estabilidad.

Los datos de estos de estudios se analizan con frecuencia mediante comparación ya sea con un criterio de aceptación previamente establecido para un lote en específico o un criterio de aceptación específico para un parámetro de estabilidad (p. ej. pendiente). Cuando los parámetros de estabilidad se calculan a partir de los estudios de vigilancia de la estabilidad, estos datos también se pueden utilizar para actualizar los cálculos de estabilidad para el producto.

7.6 Diseño de los estudios de estabilidad y análisis de los datos para justificar los cambios de fabricación

7.6.1 Diseño de estudios de estabilidad que justifiquen los cambios de fabricación

Se pueden realizar estudios de estabilidad en condiciones aceleradas para justificar cambios en el proceso que presuntamente repercutan sobre la estabilidad de la vacuna. Deben estudiarse varios lotes (al menos 3) de la vacuna fabricada con el nuevo proceso mediante comparación directa con varios lotes del proceso actual, en varias (al menos 3) diferentes temperaturas. Las temperaturas y tiempos deben seleccionarse de acuerdo al conocimiento de las características de estabilidad de la vacuna en concreto. Los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas deben diseñarse para obtener cálculos fiables sobre el cambio en la característica de estabilidad. Se pueden analizar dos momentos de medición (tiempo inicial y final) en cada temperatura acelerada para obtener un porcentaje de pérdida a cada temperatura. Dos momentos de medición son estadísticamente ideales cuando se sabe que la cinética es lineal. Se deben usar más de dos momentos de medición cuando hay evidencia de cinética no linear en la temperatura en condiciones aceleradas. Se puede hacer una comparación estadística de los porcentajes de pérdida en las a través de las temperaturas, entre procesos, para determinar una aceptabilidad del cambio del proceso.

El plan para en análisis de los datos, así como el criterio de aceptación para la equivalencia, se debe documentar en un protocolo de estudio de estabilidad.

La estabilidad a largo plazo de la vacuna fabricada tras el cambio del proceso se puede caracterizar mediante la vigilancia continua de la estabilidad posterior a la concesión de la licencia.

Los datos de estos estudios por lo general se analizan mediante comparación de los parámetros de estabilidad entre diferentes lotes, incluyendo aquellos que se fabricaron con procesos antiguos y nuevos.

7.6.2 Análisis de los datos a partir de los estudios de estabilidad que justifican los cambios en los procesos

Cuando se hacen cambios en el proceso, es posible que los estudios a corto plazo en temperaturas aceleradas justifiquen la conclusión de que el cambio en el proceso no afecte la estabilidad de la vacuna. Los porcentajes de pérdida de los estudios en condiciones aceleradas en el producto actual y en el producto fabricado tras un cambio en el proceso se pueden comparar para determinar un rendimiento aceptable del material fabricado utilizando el nuevo proceso. Un enfoque para lograr esto es comparar la diferencia en los porcentajes de pérdida en cada temperatura con un criterio de aceptación predefinido. Se puede calcular un intervalo de confianza en la diferencia en los porcentajes de pérdida de logaritmos naturales a cada temperatura como:

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

Donde $\bar{y}_N$ y $\bar{y}_O$ son los porcentajes de pérdida de logaritmos naturales promedio en los lotes, para los materiales del proceso antiguo y nuevo;

t_α es una constante estadística relacionada con el grado de confianza (normalmente 95%);

s es la variabilidad agrupada en los porcentajes de pérdida de logaritmos naturales para los materiales del proceso antiguo y nuevo;

n_N y n_O son el número de lotes de procesos nuevos y antiguos en el estudio.

La diferencia en los porcentajes de pérdida de logaritmos naturales se usa porque es aproximadamente igual al porcentaje de diferencia en pérdidas entre los materiales del proceso nuevo y antiguo. La estabilidad del material del nuevo proceso se puede evaluar como adecuado si el intervalo de confianza cumple con el criterio de aceptación predefinido. Si se postula la equivalencia en la estabilidad entre los materiales del proceso antiguo y nuevo, entonces el intercambio de confianza debe corresponder al criterio de aceptación bilateral. Así, por ejemplo, si el criterio de aceptación sobre la diferencia es -0.10 a 0.10 y el intervalo de confianza es (-0.02, 0.08), se puede llegar a la conclusión de que la estabilidad del material del nuevo proceso es igual a la del material del proceso antiguo a esa temperatura. Si se postula la ausencia de inferioridad en la estabilidad del material nuevo relativo al antiguo, entonces el intervalo de confianza debe estar por encima del criterio de aceptación unilateral.

Los modelos matemáticos tal como el análisis de Arrhenius pueden revelar similitud de porcentajes de pérdida en las condiciones aceleradas. El análisis no debe extrapolar de las condiciones aceleradas a las condiciones de almacenamiento en la etiqueta del producto, sino que debe ser una comparación directa de los porcentajes de pérdida a temperaturas aceleradas. Se puede vigilar la consistencia de la estabilidad a largo plazo de un cambio en el proceso, al proceso vigente mediante el programa de estabilidad posterior a la concesión de la licencia.

8. Análisis de datos

El plan para el análisis de datos de un estudio de estabilidad de una vacuna debe documentarse en el protocolo de estabilidad antes del inicio del estudio. El plan debe especificar si los puntos de datos individuales se compararán con los criterios de aceptación o estarán sujetos a evaluación estadística. Cuando se va a hacer un análisis estadístico de los datos, se debe especificar el tipo de análisis así como la interpretación y/o uso de los resultados estadísticos.

8.1 Comparación de las medidas del estudio de estabilidad con un criterio de aceptación

Para el análisis de los datos de un estudio de estabilidad de una vacuna puede ser necesaria la comparación de las medidas de estabilidad con un criterio de aceptación. En tales casos, se garantiza la conformidad con el criterio utilizando un intervalo de referencia o de confianza en la medida de valoración de estabilidad calculada. Este enfoque no se justifica cuando se incorpora el error de la medida al criterio de aceptación de estabilidad.

8.2 Estimación de los parámetros de estabilidad, incluyendo la variabilidad en los cálculos de estabilidad

Los modelos estadísticos tal como el análisis de regresión se pueden utilizar para analizar datos de estudios de estabilidad. Se pueden realizar los modelos con datos recopilados tras haber obtenido tres o más momentos de medición de estabilidad. Sin embargo, los análisis iniciales son menos fiables que aquellos realizados posteriormente durante la vida útil, y por lo tanto se deben interpretar cuidadosamente. Mayores cantidades de lotes y momentos de medición de estabilidad rinden cálculos más precisos de la estabilidad de la vacuna.

8.3 Cálculo del periodo de vencimiento y/o potencias mínimas de liberación

En muchos países, los periodos de vencimiento para las vacunas se calculan analizando un número predefinido de lotes en intervalos predefinidos y designando el periodo de vencimiento como la primera vez en la que una medida de estabilidad esté por debajo de un umbral aceptable. Este enfoque tiene la ventaja de ser simple, pero puede rendir resultados falsos debido a la variabilidad. Los datos obtenidos utilizando este tipo de análisis no tienen disposición para un análisis estadístico adicional, aunque se pueden usar métodos estadísticos para estimar las potencias de liberación mínimas que son indicativas de un buen material al final de la vida útil.

Los modelos estadísticos tales como el análisis de regresión se pueden usar para analizar los datos de estabilidad de la vacuna en tiempo real. Este método usa un intervalo de confianza estadístico en la regresión de las medidas del estudio de estabilidad para determinar el tiempo máximo durante el cual es posible que el lote cumpla con los criterios de aceptación de vencimiento.

Por otra parte, es posible que un fabricante desee calcular un criterio de aceptación de liberación mínimo, lo cual garantiza que el lote se mantendrá dentro del criterio de aceptación de vencimiento durante toda la vida útil de la vacuna. Esto aplica métodos similares a los descritos para determinar la vida útil, y puede incluir factores relacionados a las condiciones durante el uso además de la temperatura de almacenamiento en la etiqueta. Los porcentajes de pérdida y sus incertidumbres relacionadas (error estándar de la pendiente) que se obtuvieron mediante análisis estadístico se pueden combinar junto con la variabilidad de la valoración de liberación para calcular un criterio de aceptación de liberación mínimo. La fórmula que se usa para estimar el criterio de aceptación de liberación mínimo se ilustra para el caso de la potencia de la vacuna:

$$\text{Especificación de Liberación Mínima} = \text{Mínimo clínico} + \frac{\sum t_i \hat{b}_i + z_{\alpha} \cdot \sqrt{\sum t_i^2 s_{\hat{b}_i}^2 + s_{\text{Assay}}^2}}{\text{Valoración}}$$

en donde el mínimo clínico = la dosis mínima de vacuna que muestra inmunogenia o eficacia adecuada, generalmente reportada como porcentaje de respuesta o porcentaje protegido en la población analizada;

t_i = tiempo en la temperatura i ;

$\hat{b}_i$ = porcentaje de pérdida en la temperatura i ;

z_{α} = constante estadística asociada con una confianza del 95%;

$s_{\hat{b}_i}$ = error estándar del estimado de $\hat{b}_i$; y

$s_{\text{Valoración}}$ = variabilidad de la valoración de liberación, expresada como error estándar.

Los lotes comerciales se comparan con el criterio de aceptación mínimo tras la fabricación, y se lanzan al mercado si superan el criterio de aceptación mínimo de liberación.

8.4 Análisis de los datos del estudio de estabilidad posteriores a la concesión de la licencia

El análisis de los datos del estudio de vigilancia de estabilidad posterior a la comercialización depende del objetivo específico del estudio. Un enfoque es comparar los resultados en cada momento de medición con el criterio de aceptación predefinido válido hasta la fecha de vencimiento.

Se garantiza la conformidad con el criterio de aceptación utilizando un intervalo de referencia o de confianza sobre la medida de valoración de estabilidad calculada. Por otra parte, se pueden usar modelos estadísticos tales como el análisis de regresión para calcular

la estabilidad de la vacuna tal como se muestra en el estudio de vigilancia de estabilidad. El valor previsto para el análisis de regresión utiliza todos los datos recopilados en el lote para calcular su característica en el momento de medición de estabilidad especificado. Como con las medidas del momento de medición de estabilidad individual, se garantiza la conformidad con el criterio de aceptación utilizando un intervalo de confianza en el valor previsto a partir de la regresión. Cuando los parámetros de estabilidad se calculan en los estudios de vigilancia de estabilidad, estos datos también se pueden usar para actualizar los cálculos específicos del producto de estabilidad, lo cual normalmente reduce la incertidumbre inherente a estos cálculos.

9. Evaluación de la estabilidad de las vacunas combinadas

Debe analizarse cada componente de la vacuna (después de la combinación) para justificar la licencia de las vacunas combinadas. La determinación de la vida útil de una vacuna combinada debe basarse en el componente con la vida útil más corta. Los datos que se generan sobre las vacunas monovalentes deben justificar la estabilidad de una vacuna combinada. Sin embargo, la estabilidad de una vacuna combinada no debe basarse en la extrapolación de los datos de estabilidad de los componentes individuales por separado.

Se debe considerar cuidadosamente la cuestión de la edad acumulada de los compuestos intermedios y su posible impacto en la calidad de la vacuna y la estabilidad del producto final de la vacuna combinada.

10. Etiquetado

El etiquetado debe ser apropiado para el almacenamiento previsto (calidad adecuada de etiqueta) y en general debe cumplir con los requisitos nacionales para el etiquetado. Respecto a la estabilidad, en la etiqueta deben indicarse claramente las condiciones de almacenamiento y la fecha de vencimiento. Se debe indicar la sensibilidad de la vacuna a algunos factores ambientales (p. ej. luz o congelamiento) junto con las medidas preventivas recomendadas (p. ej. no se debe exponer la vacuna a temperaturas de congelamiento o debe protegerse de la luz).

Si se van a usar monitores de frascos de vacunas (VVM), se deben generar datos de estabilidad adecuados para justificar la selección de VVM apropiados para una vacuna en específico. En otro sitio (11) están disponibles detalles adicionales sobre el uso de VVM para diferentes tipos de productos.

Autores

El Grupo de Trabajo de Evaluación de Estabilidad de las Vacunas de la OMS elaboró el concepto para los lineamientos en la reunión que se celebró en el Instituto Paul Ehrlich, en Langen, Alemania, del 7 al 8 de febrero de 2002, a la cual asistieron los siguientes participantes: Dr. R. Dobbelaer, Instituto Científico de Salud Pública – Louis Pasteur,

Bruselas, Bélgica; Dr. M. Pfeleiderer, Instituto Paul Ehrlich, Langen, Alemania; Dr. M. Haase, Instituto Paul Ehrlich, Langen, Alemania; Dr. E. Griffiths, Coordinador, Aseguramiento de la calidad y Seguridad de los Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, y Dr. I. Knezevic, Aseguramiento de la calidad y Seguridad de los Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra.

El primer borrador de estos lineamientos lo elaboraron los doctores R. Dobbelaer e I. Knezevic tras un debate del grupo de trabajo que se celebró del 16 al 17 de junio de 2004 en la OMS, en Ginebra, al cual asistieron: Dr. M. Haase, Instituto Paul Ehrlich, Langen, Alemania; Dr. A. Merkle, Instituto Paul Ehrlich, Langen, Alemania; Profesor Y. Hongzhang, Administración Estatal de Alimentos y Medicamentos, Beijing, República Popular China; Dr. U. Candrian, Swissmedic, Agencia Suiza de Productos Terapéuticos, Berna, Suiza; Dr. R. Dobbelaer, Instituto Científico de Salud Pública – Louis Pasteur, Bruselas, Bélgica; Dr. M.A.C. Castillo, División de Vacunas e Inmunización, Oficina Regional de la OMS de las Américas/Organización Panamericana de la Salud (AMOR/OPS), Washington, DC, EUA; Dr. D. Wood, Coordinador, Aseguramiento de la calidad y Seguridad de los Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. J. Daviaud, Acceso a la Tecnología, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. N. Dellepiane, Acceso a la Tecnología, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. C.A.R. Hernandez, Acceso a la Tecnología, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. S. Lambert, Aseguramiento de la calidad y Seguridad de los Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. J. Shin, Aseguramiento de la calidad y Seguridad de los Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; y I. Knezevic, Aseguramiento de la calidad y Seguridad de los Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra.

El segundo borrador lo elaboró el Dr. I. Knezevic tomando en cuenta las observaciones que formularon los participantes en la reunión que se celebró del 1º al 2 de junio de 2005, en la OMS, en Ginebra, al cual asistieron los siguientes participantes: Dr. U. Candrian, Agencia Suiza de Productos Terapéuticos, Berna, Suiza; Dr. R. Dobbelaer, Instituto Científico de Salud Pública – Louis Pasteur, Bruselas, Bélgica; Dr. M. Haase, Instituto Paul Ehrlich, Langen, Alemania; Profesor Y. Hongzhang, Administración Estatal de Alimentos y Medicamentos, Beijing, República Popular China; Dr. M.A.C. Castillo, División de Vacunas e Inmunización, Oficina Regional de la OMS de las Américas/Organización Panamericana de la Salud (AMOR/OPS), Washington, DC, EUA; Dr. J. Daviaud, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. J. Fournier-Carua, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. I. Knezevic, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. S. Kopp, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. S. Lambert, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. C.A.R. Hernandez, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. J. Shin, Departamento de Inmunización, Vacunas y

Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. D. Wood, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. T. Zhou, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; y Dr. M. Zaffran, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

El segundo borrador lo elaboró el Dr. I. Knezevic siguiendo la Consulta Informal de la OMS sobre la Evaluación de la Estabilidad de las Vacunas, que se celebró en Ginebra, del 14 al 16 de junio de 2006 a la que asistieron los siguientes participantes: Dr. T.A. Bektimirov, Instituto Estatal de Investigación de Normalización y Control de Preparados Médico Biológicos. L.A. Tarashevich, Moscú, Rusia; Dr. U. Candrian, Agencia Suiza de Productos Terapéuticos, Berna, Suiza; Dr. G. Cooper, Instituto Nacional de Estándares y Control Biológico, Potters Bar, Hertfordshire, Inglaterra; Dr. S.C. da Silveira, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, Brasil; Dr. R. Dobbelaer, Instituto Científico de Salud Pública – Louis Pasteur, Bruselas, Bélgica; Dr. W. Egan, PharmaNet Consulting, Washington, DC, EUA; Dr. N. Medveczky, Laboratorio de Artículos Terapéuticos (TGAL), Administración de Bienes Terapéuticos, Woden ACT, Australia; Dr. T. Morris, Farmacopea de Estados Unidos, Rockville, Maryland, EUA; Dr. E. Griffiths, Dirección de Terapias Biológicas y Genéticas, Health Canada, Ottawa, Canadá; Dr. M. Haase, Instituto Paul Ehrlich, Langen, Alemania; Dr. Y. H. Núñez, Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), La Habana, Cuba; Dr. Y. Horiuchi, Instituto nacional de enfermedades infecciosas, Tokio, Japón; Sra. T. Jivapaisarnpong, Ministerio de Salud Pública, Bangkok, Tailandia; Dr. P. Krause, Centro de Investigación y Evaluación Biológica, Agencia Federal de Alimentos y Medicamentos, Bethesda, Maryland, EUA; Dr J. Martin, Instituto Nacional de Estándares y Control Biológico, Potters Bar, Hertfordshire, Inglaterra; Dr. J. Southern, Ministerio de Salud, Ciudad del Cabo, Sudáfrica; Dr. A.R. Tyas Utami, Agencia Nacional de Control de Medicamentos y Alimentos, Yakarta, Indonesia; Profesor Y. Hongzhang, Departamento de Administración de Medicamentos, Administración Estatal de Alimentos y Medicamentos, Beijing, República Popular China; Dr. S. Jadhav, Serum Institute de la India, Pune, India; Dr. I. Susanti, PT Bio Farma (Persero), Bandung, Indonesia; Dr. I.K. Yamaguchi, Instituto Butantan, São Paulo, Brasil; Dr. M. Duchêne, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica; Dr. A. Laschi, Sanofi Pasteur, Marcy l'Etoile, Francia; Dr. R. Krause, Federación Internacional de la Industria del Medicamento y sus Asociaciones, Ginebra, Suiza; Dr. T.L. Schofield, Laboratorios de Investigación Merck, West Point, Pennsylvania, EUA; Dr. J. Daviaud, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. J. Fournier-Caruana, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. I. Knezevic, Calidad, Seguridad y Estándares, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. S. Kopp, Departamento de Políticas de Medicamentos y Estándares, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. S. Lambert, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. C.R. Hernandez, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. J. Shin, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos

Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. D. Wood, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; y Dr. T. Zhou, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

Tomando en cuenta los comentarios y sugerencias que formularon los participantes en la consulta que se celebró en junio de 2006, se concluyeron los lineamientos.

Referencias

1. Guidelines for clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. In: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-second report*. Geneva, World Health Organization, 2004, Annex 1 (WHO Technical Report Series No. 924).
2. Guidelines for nonclinical evaluation of vaccines. In: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-fourth report*. Geneva, World Health Organization, 2005, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 927).
3. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-fourth Report*. Geneva, World Health Organization, 1996, Annex 5 (WHO Technical Report Series No. 863).
4. International Conference on Harmonisation. Q5C: *Quality of biotechnological products: Stability testing of biotechnological/biological products*. ICH, 1995 (www.ich.org).
5. International Conference on Harmonisation. Q1A (R2): *Stability testing of new drug substances and products*. ICH, 2003.
6. International Conference on Harmonisation. Q1B: *Photostability testing of new active substances and medicinal products*. ICH, 1998.
7. International Conference on Harmonisation. Q1E: *Evaluation of stability data*. ICH, 2003.
8. International Conference on Harmonisation. Q1D: *Bracketing & matrixing designs for stability testing of new drug substances and drug products*. ICH, 2002.
9. Concept paper on the development of a Committee for proprietary medicinal products (CPMP) points to consider on stability and traceability requirements for vaccine

intermediates. London, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2001 (CPMP/BWP/4310/00).

10. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference materials. In: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fiftyfifth report*. Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 932).
11. WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. *Temperature sensitivity of vaccines*. World Health Organization, 2006 (<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/847.pdf>).