

Reglamentación para vacunas conjugadas contra el *Haemophilus influenzae* de tipo b, basadas en oligosacáridos sintéticos

Regulation for *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines, based on synthetic oligosaccharides

Arlene Rodríguez Silva^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3479-326X>

Celeste Aurora Sánchez González² <https://orcid.org/0000-0002-8989-8667>

Eugenio Hardy Rando³ <https://orcid.org/0000-0002-8351-4255>

¹Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

²Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana, Cuba.

³Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: arlene.rodriguez@cigb.edu.cu

RESUMEN

Introducción: La Organización Mundial de la Salud desempeña un papel determinante en la reglamentación de vacunas para garantizar su uso seguro, si se tiene en cuenta su impacto sanitario positivo.

Objetivo: Demostrar la alineación actual de la vacuna cubana Quimi-Hib[®] con el marco regulador vigente de la Organización Mundial de la Salud, aplicable a esta vacuna.

Métodos: Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de la información publicada por la Organización Mundial de la Salud, vigente en 2021, del tipo de lineamientos y documentos de tendencias, aplicables de forma general o particular. La información se recopiló por búsqueda bibliográfica en fuentes públicas y se organizó en tablas según tipo, año de emisión y contenido. Se compararon los requerimientos actuales con los disponibles durante el desarrollo y registro de Quimi-Hib[®] en Cuba. Se incluyó la evaluación de ediciones anteriores y su cumplimiento.

Resultados: Se identificaron 18 documentos publicados por la OMS entre 1992 y 2017, de ellos 16 eran normativas y dos documentos de tendencias. Un total de cuatro estaban vigentes en 2003 y de los 14 restantes, seis tuvieron ediciones previas. Se relacionaron evidencias de implementación en la evolución de nueve documentos vigentes con varias ediciones.

Conclusiones: La Organización Mundial de la Salud ha promulgado un amplio marco regulador aplicable a vacunas conjugadas contra el *Haemophilus influenzae* tipo b. El proceso de investigación, desarrollo y registro sanitario de Quimi-Hib® siguió estas recomendaciones para vacunas de este tipo basadas en polisacáridos naturales, por la inexistencia de requerimientos específicos para oligosacáridos sintéticos. Después de su registro en 2003 se ha podido comprobar que se mantiene su alineación con las actualizaciones realizadas a este marco regulador, en el que aún no existen especificaciones para vacunas contra Hib basadas en oligosacáridos sintéticos.

Palabras clave: *Haemophilus influenzae* de tipo b; vacunas conjugadas; regulaciones; Organización Mundial de la Salud.

ABSTRACT

Introduction: The World Health Organization plays a decisive role in the regulation of vaccines to ensure their safe use, if their positive health impact is taken into account.

Objective: To demonstrate the current alignment of the Cuban Quimi-Hib® vaccine with the current regulatory framework of the World Health Organization, applicable to this vaccine.

Methods: Descriptive, longitudinal and retrospective study of the information published by the World Health Organization, in force in 2021, of the type of guidelines and trend documents, applicable in a general or particular way. The information was collected by bibliographic search in public sources and organized in tables according to type, year of issuance and content. The current requirements were compared with those available during the development and registration of Quimi-Hib® in Cuba. The evaluation of previous editions and their compliance was included.

Results: 18 documents were identified which were published by WHO between 1992 and 2017, of which 16 were normative and two were trend documents. A total of four were in force in 2003 and of the remaining 14, six had previous editions. Evidence of implementation in the evolution of nine current documents with several editions was related.

Conclusions: The World Health Organization has enacted a comprehensive regulatory framework applicable to conjugate vaccines against *Haemophilus influenzae* type b. Quimi-Hib's® research, development and sanitary registration process followed these recommendations for vaccines of this type based on natural polysaccharides, due to the absence of specific requirements for synthetic oligosaccharides. After its registration in 2003, it has been verified that its alignment with the updates made to this regulatory framework is maintained, in which there are still no specifications for Hib vaccines based on synthetic oligosaccharides.

Keywords: *Haemophilus influenzae* type b; conjugate vaccines; regulations; World Health Organization.

Recibido: 30/04/2022

Aceptado: 14/05/2022

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene entre sus funciones desarrollar, establecer y promover normas internacionales para productos biológicos.^(1,2,3) Esto es relevante para el desarrollo de las vacunas, las cuales son indispensables para prevenir y controlar muchas enfermedades transmisibles y salvar millones de vidas cada año,⁽⁴⁾ con un efecto importante en la reducción de la mortalidad.⁽⁵⁾ Su amplio y beneficioso uso demanda pautas y metodologías para garantizar la calidad, seguridad y eficacia, en su condición de productos biológicos,⁽⁶⁾ que se caracterizan por una alta variabilidad debido a su origen y por requerir de métodos de fabricación y control también variables.⁽⁷⁾

Para contribuir al uso seguro de vacunas a escala internacional, la OMS estableció desde 1987 un proceso de precalificación que asesora a los organismos de adquisición de vacunas de las Naciones Unidas.^(8,9) El comité de expertos de la OMS en patrones biológicos,⁽¹⁰⁾ está a cargo de las normas reglamentarias, publicadas en la Serie de Informes Técnicos (SIT). Estas orientaciones se siguen por las autoridades reguladoras nacionales (ARN), los investigadores y fabricantes de vacunas.

El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) ubicado en La Habana, Cuba, acumula 35 años en la investigación, fabricación y comercialización de vacunas y obtuvo

la precalificación por la OMS en 2001 para Heberbiovac HB[®], vacuna anti hepatitis B y en 2010, para Quimi-Hib[®], vacuna conjugada con anatoxina tetánica contra el Hib, basada en oligosacáridos sintéticos.⁽¹¹⁾

El proceso de investigación, desarrollo y registro sanitario de Quimi-Hib[®] (2000-2003), siguió las recomendaciones de OMS para vacunas conjugadas contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) basadas en polisacáridos naturales, por la inexistencia de requerimientos específicos para oligosacáridos sintéticos. Se ha mantenido el seguimiento y la actualización permanente sobre las pautas y tendencias para vacunas conjugadas contra el Hib, como aspecto clave para asegurar que responda al creciente nivel de desarrollo de la ciencia, la tecnología y a los estándares de producción, calidad, seguridad y eficacia.

El estudio tuvo como objetivo demostrar la alineación actual de la vacuna cubana Quimi-Hib[®] con el marco regulador vigente de la Organización Mundial de la Salud, aplicable a esta vacuna.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de la información publicada por la OMS, vigente en 2021, del tipo de lineamientos, recomendaciones y documentos de tendencias, con aportes al conocimiento general o al estado actual, relacionados con el ciclo de vida de las vacunas conjugadas contra el Hib. El criterio de selección incluyó también los documentos para productos biológicos, aplicables a vacunas bacterianas y sintéticas en general. La vigencia de cada documento fue la declarada en su texto y la mención de remplazo.

La información se recopiló mediante revisión y análisis bibliográfico de fuentes públicas con uso de palabras clave. Las principales fuentes consultadas fueron la SIT del comité de expertos en patrones biológicos⁽¹⁰⁾ y las publicaciones de la OMS de su repositorio institucional para compartir información (*iris*, por sus siglas en inglés).⁽¹²⁾ La información se organizó en tablas según tipo, año de emisión y contenido. Los requerimientos actuales se sintetizaron y analizaron según criterio de los autores, comparados con los aplicables en el período de desarrollo y registro nacional de Quimi-Hib[®], se incluyó la evaluación de ediciones anteriores, para evidenciar el cumplimiento con los estándares vigentes.

Resultados

Se identificaron 18 documentos publicados por la OMS entre 1992 y 2017, de ellos 16 eran normativas y dos documentos de tendencias. Un total de cuatro estaban vigentes en 2003 y de los 14 restantes, seis tuvieron ediciones previas (Tabla 1).

Tabla 1 - Documentos de la OMS según alcance, año de emisión y tipo

No.	Documentos de la OMS	Alcance	Año	Tipo
1	SIT 822, anexo 2: Guidelines for national authorities on quality assurance**. ⁽¹³⁾	PB	1992	N
2	SIT 872, anexo 3: General requirements for the sterility**. ⁽¹⁴⁾	PB	1998	N
3	SIT 889, anexo 1: Guidelines for the production and quality control of synthetic peptide vaccines. ⁽¹⁵⁾	V (péptidos sintéticos)	1999	N
4	SIT 897, anexo 1: Recommendations for the production and control of Hib conjugate vaccines**. ⁽¹⁶⁾	V (conjugadas vs. el Hib natural)	2000	N
5	SIT 926, anexo 4: Guidelines on regulatory expectations related to the elimination, reduction or replacement of thiomersal. ⁽¹⁷⁾	V	2004	N
6	SIT 927, anexo 1: WHO. Guidelines on nonclinical evaluation. ⁽¹⁸⁾	V	2005	N
7	WHO. Guidelines on tissue infectivity distribution in transmissible spongiform encephalopathies**. ⁽¹⁹⁾ WHO tables updated 2010**. ⁽²⁰⁾	PB	2006 2010	N
8	The Immunological Basis for Immunization Series. Module 9: Hib. ⁽²¹⁾	V (conjugadas vs. Hib natural)	2007	T
9	SIT 962, anexo 3: Directrices sobre la evaluación de estabilidad. ⁽²²⁾	V	2011	N
10	SIT 978, anexo 2: Guidelines for independent lot release by regulatory authorities**. ⁽²³⁾	V	2013	N
11	SIT 978, anexo 6: Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies**. ⁽⁹⁾	V	2013	N
12	Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination Position Paper - September 2013**. ⁽²⁴⁾	V (conjugadas vs. Hib, natural)	2013	T
13	SIT 987, anexo 2: Guidelines on the nonclinical evaluation. ⁽²⁵⁾	Adyuvantes y vacunas adyuvadas	2014	N
14	SIT 993, anexo 2: Scientific principles for regulatory risk evaluation on finding an adventitious agent in a marketed vaccine. ⁽²⁶⁾	V	2015	N
15	SIT 993, anexo 4: Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines. ⁽²⁷⁾	V (profilácticas)	2015	N
16	SIT 999, anexo 2: WHO good manufacturing practice for biological products**. ⁽⁷⁾	PB	2016	N
17	SIT 999, anexo 5: Guidelines on the stability evaluation for use under extended controlled temperature conditions. ⁽²⁸⁾	V	2016	N
18	SIT 1004, anexo 9: Guidelines on clinical evaluation: regulatory expectations. **. ⁽²⁹⁾	V (profilácticas)	2017	N

N: Normativa; T: Tendencias; PB Productos Biológicos; V: vacunas; **Con ediciones anteriores; SIT: Serie de Informes Técnicos de la OMS (comité de expertos en patrones biológicos).

De los 18 artículos recuperados, 14 eran de impacto en la calidad, 12 en seguridad, 10 en eficacia, siete en efectividad y dos en costo-efectividad de las vacunas conjugadas contra el Hib. Se constató que el contenido estaba dirigido al desarrollo, la producción, el control del proceso y de calidad, estabilidad, cambios, gestión de calidad, liberación de lotes, evaluación de riesgos, seguridad, eficacia y efectividad, aspectos legales, procedimiento de precalificación de vacunas por la OMS e información de vacunas conjugadas comerciales contra el Hib (Tabla 2).

Tabla 2 - Normativas y tendencias vigentes, por tópico con descripción del contenido

No.	Tópico	Descripción del contenido
Normativas		
1/ ⁽¹³⁾	Calidad, seguridad, eficacia, efectividad	Aseguramiento de la calidad con las medidas tomar por las ARN para garantizar la calidad, seguridad y la eficacia de los productos que aprueban, liberan, siguen por inspecciones y farmacovigilancia.
2/ ⁽¹⁴⁾	Calidad	Actualización de los requisitos generales para la esterilidad de los productos biológicos con descripción de la prueba para micoplasmas.
3/ ⁽¹⁵⁾	Calidad, seguridad, eficacia	Recomendaciones para el desarrollo, producción y control que garanticen la seguridad y la eficacia de vacunas de péptidos sintéticos.
4/ ⁽¹⁶⁾	Calidad, seguridad, eficacia	Recomendaciones para la producción y control con enfoque en ensayos fisicoquímicos en vacuna conjugadas contra el Hib.
5/ ⁽¹⁷⁾	Calidad, seguridad, eficacia, efectividad	Principios generales para la evaluación de una vacuna autorizada después de eliminar, reducir, remover o reemplazar el tiomorsal.
6/ ⁽¹⁸⁾	Seguridad	Principios generales de la evaluación no clínica, del estudio de seguridad, diseños de estudios de toxicidad, consideraciones sobre vacunas en particular.
7/ ^(19,20)	Calidad, seguridad	Medidas para evaluar y minimizar el riesgo de transmitir agentes de encefalopatía espongiiforme transmisible (EET) animal con datos de tejidos de mayor y menor infectividad cuando se desarrolla la enfermedad y donde esto no se detecta.
9/ ⁽²²⁾	Calidad	Estudios de estabilidad y papel de las ARN en la evaluación de la vacuna en diferentes etapas del desarrollo.
10/ ⁽²³⁾	Calidad, seguridad	Recomendaciones y estrategias para la liberación independiente de lotes por la ARN. Principios, información para el protocolo resumido, y del certificado de liberación.
11/ ⁽⁹⁾	Calidad, seguridad, eficacia, efectividad	Aspectos técnicos, de comunicación y política, del procedimiento de precalificación de OMS. Producción, control de proceso y de calidad, gestión de la calidad, estabilidad, liberación de lotes, evaluación de seguridad, eficacia y efectividad, información legal.
13/ ⁽²⁵⁾	Calidad, seguridad	Evaluación no clínica y clínica inicial del desarrollo clínico y el registro. Enfocada a vacunas adyuvadas, recomendando revisar las guías generales (SIT 927, anexo 1, 2005 ⁽¹⁸⁾ y SIT 924, anexo 1, 2004, remplazada por SIT 1004, anexo 9, 2017. ⁽³⁰⁾
14/ ⁽²⁶⁾	Calidad, seguridad, eficacia	Procedimiento para evaluar y tomar decisiones ante riesgos, señales de agentes adventicios potenciales o endógenos novedosos, en vacuna registrada. Resume lecciones aprendidas desde el descubrimiento del virus SV40 como contaminante de la vacuna de poliomiéltis.
15/ ⁽²⁷⁾	Calidad, seguridad, eficacia, efectividad	Categorización e informe de cambios en el expediente de registro sanitario aprobado y datos requeridos por las ARN.
16/ ⁽⁷⁾	Calidad	Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), control y ensayo, de materiales de partida hasta el producto terminado.

17/(28)	Calidad	Evaluación de la estabilidad a corto plazo con temperatura controlada prolongada. Evaluación de exposición al menos a 40 ° C, por tres días antes de administrarse. Parte de la información del registro y del rotulado.
18/(29)	Eficacia, efectividad	Actualiza la guía de 2001. Programas de desarrollo clínico previos al registro con estudios preliminares y pivotaes y evaluaciones posteriores al registro. Trata inmunogenicidad y eficacia en diferentes situaciones y poblaciones y la evaluación de la seguridad.
Documentos de tendencia		
8/(21)	Eficacia y efectividad vacunas conjugadas vs. Hib de fuente natural	Base científica de la vacunación e inmunológica de las recomendaciones OMS del uso de vacunas conjugadas vs. Hib.
12/(24)	Seguridad, eficacia, efectividad y costo/efectividad vacunas conjugadas vs. Hib. Fuente natural	Posición vigente de la OMS respecto al uso mundial de vacunas conjugadas vs. Hib con información sobre las enfermedades y las vacunas.

No: número con el que se registró en la tabla 1.

De todos los documentos, 11 estaban vigentes en la etapa de desarrollo y registro sanitario de Quimi-Hib® (Tabla 3).

Tabla 3 - Análisis de evolución y fundamentación de los documentos por edición

No.	Alcance	Descripción del documento
Evolución de los documentos con varias ediciones		
1/ ⁸ /(13)	Aseguramiento de la calidad	1966. SIT 323, anexo 1. General Requirements for Manufacturing Establishments and Control Laboratories. 1981. SIT 658, anexo 11. The national control of vaccines and sera.
2/ ⁸ /(14)	Esterilidad	1973. SIT 530, anexo 4. General Requirements for the Sterility of Biological Substances.
4/ ⁸ /(16)	Vacunas contra el Hib (natural)	1991. SIT 814, anexo 1. Requirements for Haemophilus type b conjugate vaccines.
7/(19,20)	EET	1997. Medicinal and other products and human and animal transmissible spongiform encephalopathies: Memorandum from a WHO meeting. 2003. WHO Guidelines on Transmissible Spongiform Encephalopathies in relation to Biological and Pharmaceutical Products*.
10/(23)	Liberación de lotes por la ARN	1992. SIT 822, anexo 2. ⁽¹³⁾ 1999. Regulation of vaccines: building on existing drug regulatory authorities. 2001. Training manual: licensing, lot release, laboratory access*.
11/(9)	Procedimiento para la precalificación	1987. SIT 760 anexo 1. Procedure for evaluating the acceptability in principle of vaccines proposed to United Nations Agencies for use in immunization programmes. 1989. SIT 786 anexo 1. Igual título que en 1987. 1998. WHO/VSQ/97.06. Igual título que en 1987. 2002. WHO/V&B/02.08. Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies*. 2006. WHO/IVB/05.19. Igual título que en 2002*. 2010. WHO/BS/10.2155. Igual título que en 2002.
12/(24)	Vacunas vs. Hib (natural)	1998. The WHO position paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines*. 2006. WHO position paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines.
16/(7)	BPF	1992. SIT 822, anexo 1, Good manufacturing practices for biological products*.

18/(29)	Evaluación clínica	2004. SIT 924, anexo 1. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations*.
Fundamentación de los documentos con una edición		
3/(15)	Vacunas de péptidos sintéticos	Facilitar el proceso de envío y evaluación de una vacuna de péptido.
5/(17)	Cambios en tiomersal	Pautas para eliminar, reducir o reemplazar el tiomersal en vacunas monodosis y multidosis.
6/(18)	Evaluación no clínica	Complementa los programas de evaluación no clínica para vacunas novedosas.
8/(21)	Libro sobre vacunas conjugadas vs. Hib	La serie OMS “The Immunological Basis for Immunization”, de 1993 con un ocho Módulos, se actualizó y amplió incluyendo las vacunas conjugadas contra el Hib recomendadas en 1998.
9/(22)	Estabilidad	Características de estabilidad para vacunas, complementa las directrices de 1996 para productos farmacéuticos (SIT 863, anexo 5: Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms).
13/(25)	Evaluación no clínica de vacunas adyuvadas y adyuvantes nuevos	Complementa la información de vacunas adyuvadas y uso de adyuvantes nuevos (Guideline on adjuvants in vaccines for human use, 2004 y Guideline for nonclinical studies of preventive vaccines for infectious diseases: notification of yakushokushinsahatsu, 2010).
14/(26)	Evaluación de riesgos, por agentes adventicios	Orientaciones para estrategias nacionales de evaluación del riesgo según los avances científicos en la detección de agentes adventicios de vacunas aprobadas.
15/(27)	Cambios	Orientación sobre los datos necesarios para respaldar cambios en vacunas aprobadas.
17/(28)	Estabilidad en condiciones extendidas de temperatura	Programa de cadena de temperatura controlada por los retos que enfrentan los programas de inmunización en áreas remotas, en la etapa final de distribución.

No: número con el que se registró en la tabla 1.

*Publicación vigente en la etapa de desarrollo y registro sanitario de Quimi-Hib®.

Discusión

El CIGB, titular del registro sanitario de Quimi-Hib® y con experiencia de trabajo con vacunas, insertó en 1999 el desarrollo de esta vacuna dentro de su sistema de gestión. Partió de utilizar fragmentos del polisacárido de la cápsula externa del Hib, obtenidos por síntesis química por investigadores de la Universidad de La Habana ese año.⁽³⁰⁾ Desde los inicios, el análisis e implementación de los requerimientos regulatorios aplicables fue una constante, según su evolución y fundamentación.

Para la etapa de investigación-desarrollo se empleó como guía cabecera la específica para vacunas conjugadas contra el Hib emitida por la OMS en 1991 y actualizada en 2000⁽¹⁶⁾ con recomendaciones para la producción y el control. Un ejemplo de la evolución de esta normativa es el ensayo de potencia en la estrategia de control. La guía inicial incluyó ese ensayo para la liberación de los lotes, y reconoció que no existía un método de medición directo que garantizara la inmunidad protectora en niños.

Cada lote debía evaluarse en ratones para determinar el nivel de anticuerpos estimulado contra el polisacárido de Hib. Como indicativo de inmunogenicidad se estableció que los resultados de pureza, tamaño molecular, composición y dosis, confirmaran la consistencia de la producción y el cumplimiento de las especificaciones de los lotes clínicos. La guía vigente del 2000,⁽¹⁶⁾ retiró la potencia para la liberación de lotes, al demostrarse que no se correlaciona con la eficacia de la vacuna en niños ni es indicador sensible de calidad. Lotes que cumplieron este requisito no indujeron la inmunogenicidad esperada.

La estrategia de control se enfocó a fortalecer la calidad. La caracterización molecular y la pureza se destacaron como garantes de consistencia. El ensayo de identidad del polisacárido b en el control de la cepa se normó por resonancia magnética nuclear. Se estableció para el ingrediente farmacéutico activo la determinación de grupos residuales y para seguridad, la toxicidad específica de la proteína.

Evolución posterior de otras guías vigentes de la etapa de investigación-desarrollo de Quimi-Hib[®], 1999-2003

La novedad de esta vacuna, que se obtiene por una tecnología patentada propia de síntesis química, exigió capacidad de la ARN para asegurar la disponibilidad de medicamentos de calidad según la guía vigente OMS de 1992.⁽¹³⁾ En esta se destaca la calidad, seguridad y eficacia del producto como responsabilidad principal del fabricante, y para la ARN establecer los procedimientos aceptados durante el ciclo de vida del producto.

El hoy Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) es competente en su desempeño y cumple con las funciones básicas requeridas para las ARN de países productores de vacunas. Ha sido evaluado por la OMS con resultados satisfactorios. La primera inspección la recibió en el 2000 para la precalificación de Heberbiovac HB[®] y resultó la primera ARN certificada en Las Américas. Fue también coordinador del Grupo de Trabajo de Vacunas de la Organización Panamericana de la Salud, logros que avalan su prestigio y reconocimiento internacional.⁽³¹⁾ Esto le permitió evaluar un producto innovador como el Quimi-Hib[®].

La reglamentación sobre el control del riesgo de transmitir EET incluye las medidas preventivas propuestas en 1997. La actualización de 2003 la ubicó en el contexto internacional con datos de la enfermedad y la distribución de infectividad en tejidos y fluidos corporales. Se enfatizó en evitar el uso de materiales de origen animal en la fabricación de productos biológicos y considerar en el origen de los materiales de partida,

la posibilidad de contaminación cruzada durante su recolección, procesamiento y producción. También especifica que, de utilizarse estos materiales, hay que tener en cuenta esta guía que habla sobre disminuir dicho riesgo, recomendaciones que se tuvo en cuenta para el desarrollo de la vacuna cubana que utiliza anatoxina tetánica como proteína portadora con tres materiales de origen bovino en su fermentación.

Hubo actualizaciones en 2006⁽¹⁹⁾ y 2010⁽²⁰⁾ con un anexo sobre datos y hallazgos relevantes para autoridades y fabricantes. Estos lineamientos se cumplieron en Cuba con el empleo en la fabricación de materias primas certificadas de proveedores aprobados y la seguridad probada en el uso por más de 20 años de la anatoxina en vacunas comerciales.^(32,33)

Si se tiene en cuenta la importancia de las BPF de productos biológicos, en el ciclo vida de Quimi-Hib[®] ha impactado los lineamientos de 1992 y 2016.⁽⁷⁾ El primer documento se referencia en la guía específica de la OMS de 2000⁽¹⁶⁾ para vacunas conjugadas contra el Hib y se recomiendan explícitamente varias secciones. El segundo incorpora avances de la ciencia y la tecnología en la fabricación de medicamentos, por ejemplo, sistemas de limpieza y esterilización en el sitio y enfoques basados en la administración del riesgo para la calidad, para así desarrollar la estrategia de control en todas las etapas de la producción como las medidas para evitar la contaminación cruzada en el llenado.

La implementación de los lineamientos de la OMS de BPF en Quimi-Hib[®] se cumple por la incorporación de sus principios en las disposiciones reguladoras que aplica el CECMED actualmente y en los resultados satisfactorios de las inspecciones anuales que este realiza y documenta. Esto muestra la correspondencia en su actuación con la declaración sobre la calidad de las vacunas de la 45 Asamblea Mundial de la Salud, que en 1992 resolvió el cumplimiento con las normas de la OMS para todas las vacunas utilizadas en los programas nacionales de inmunización.⁽³⁴⁾ Y en su defecto, con una reglamentación nacional que garantice que los productos sean por lo menos tan seguros y eficaces como los preparados de conformidad con los de la OMS.

Sobre la base de los resultados satisfactorios de las inspecciones, los sitios productores de la vacuna Quimi-Hib[®] han obtenido y renovado los certificados de cumplimiento de BPF y las licencias de fabricación a través del tiempo. Esta información se publica transparentemente en la página web del CECMED.⁽³¹⁾

Otra evolución reguladora analizada corresponde a la liberación de lotes por las ARN, que confirma mediante evaluación independiente que cada lote liberado al mercado cumple las especificaciones aprobadas en el registro sanitario de la vacuna. Según la normativa OMS

de la SIT 822, anexo 2 de 1992,⁽¹³⁾ la liberación a ese nivel está establecida en Cuba desde 1999. Antes del registro de Quimi-Hib[®] ya era una práctica nacional consolidada y aplicada a las vacunas del CIGB, como exponente del cumplimiento por el CECMED de las exigencias de OMS para el aseguramiento de calidad.

Otras guías emitidas en 1999 y 2001, han aportado principios y precisiones a los procedimientos de liberación. Para Quimi-Hib[®] se consideraron las recomendaciones de la guía específica del 2000 para vacunas conjugadas contra el Hib,⁽¹⁶⁾ sobre la liberación de un lote, solo si cumple los requisitos nacionales y los de la guía y del modelo Certificado de Liberación. Con posterioridad, tanto las normativas de OMS como las del CECMED se actualizaron, con la emisión por la primera en 2013 de lineamientos particulares,⁽²³⁾ que se incluyeron en la regulación nacional en 2021. Los nuevos aportes implementados consisten en la actualización y ampliación de los requisitos y procedimientos generales para la liberación de lotes de vacunas sin un impacto específico para Quimi-Hib[®].

El método de análisis de la esterilidad impacta la seguridad de las vacunas y dispone de recomendaciones OMS desde 1973, actualizadas en 1998⁽¹⁴⁾ con inclusión del estudio para micoplasma, que no aplica para la vacuna que nos ocupa. La guía específica del 2000 recomienda pruebas de esterilidad para bacterias y hongos para las vacunas conjugadas contra el Hib.⁽¹⁶⁾ Lo anterior se cumple, pues la estrategia de control diseñada y el ensayo de esterilidad se realiza para el ingrediente farmacéutico activo, el granel y el lote final.

Los documentos de posición de la OMS para vacunas conjugadas contra el Hib, de 1998, 2006 y 2013 han sido importantes para todo el ciclo de vida de Quimi-Hib[®].⁽²⁴⁾ Su contenido relativo a las características y desempeño de las vacunas disponibles en el mercado, permite una mejor preparación y diseño de nuevas vacunas y sus estudios clínicos. En estos documentos se promueve su inclusión en los programas de inmunización nacionales y comparte la experiencia adquirida y el desempeño constatado tras años de uso, las dosis utilizadas y los esquemas aplicados.

La OMS señala que esta vacunación es el único medio efectivo para prevenir la enfermedad por Hib y es cada vez más importante porque crece la resistencia a los antibióticos.⁽²⁴⁾ En Cuba la vacuna contra el Hib se incorporó al Programa Nacional de Inmunización desde 1999, lo que originó la conveniencia de su fabricación en el país por su alto precio en el mercado. El desarrollo nacional de Quimi-Hib[®] se benefició y aceleró a partir de la aplicación de los conceptos expuestos en estos documentos. De manera análoga, ha sido

útil el Módulo 9 del libro con edición única sobre Hib,⁽²¹⁾ publicado después del desarrollo de la vacuna cubana, que confirma los elementos ya conocidos.

Para vacunas sintéticas, se identificó una guía para vacunas de péptidos sintéticos de 1999,⁽¹⁵⁾ año en que se logró obtener el oligosacárido sintético de Quimi-Hib[®]. Aunque no tiene alcance para la síntesis de oligosacáridos, permitió confirmar datos generales de los procesos de síntesis química comunes. Ejemplos de esto son el control de los materiales de partida, estrategias de síntesis, la caracterización y el control del proceso y del producto sintetizado. Las vacunas de péptidos sintéticos pueden ser conjugadas con proteínas, polisacáridos, polímeros y liposomas. La conjugación con un polisacárido aplica al conjugado de las vacunas contra el Hib, por lo que es un elemento común.

Regulaciones posteriores a 2003

Otras regulaciones tuvieron la primera edición posterior a 2003 e impactaron las etapas del ciclo de vida posteriores al registro de Quimi-Hib[®] o confirmaron su alineación con las pautas actuales. Los ensayos clínicos en Quimi-Hib[®] se extendieron hasta 2003⁽³⁵⁾ y fueron diseñados para cumplir las recomendaciones de la OMS del 2000.⁽¹⁶⁾ La primera guía OMS sobre clínica se publicó en 2004 en respuesta a las solicitudes de las ARN de orientación sobre evaluación de estudios clínicos durante el desarrollo de una nueva vacuna y en la revisión para el registro sanitario. Incluyó como ejemplo vacunas conjugadas contra el Hib que se liberan sin realizar el ensayo de inmunogenicidad lote a lote.

Se actualizó en 2017⁽²⁹⁾ con requerimientos de vigilancia poscomercialización, consideradas en el seguimiento de Quimi-Hib[®], tales como el uso de datos de efectividad y seguridad de redes regionales y nacionales. Abarcó los errores para evitar en los análisis, el concepto de eventos adversos atribuidos a la vacunación y el plan de manejo de riesgo. Todos estos elementos fueron incorporados por el CECMED y exigidos en los procesos de renovación quinquenales del registro y en las inspecciones que tuvieron resultados satisfactorios de seguridad, eficacia y efectividad por casi 20 años.

Un componente clave de la calidad de las vacunas es su estabilidad, siendo para esto relevantes las directrices OMS de 2011⁽²²⁾ para el seguimiento de Quimi-Hib[®] posterior al registro. El CIGB realiza estudio anual de la estabilidad de un lote para comprobar el cumplimiento de las especificaciones durante el período de validez con el protocolo de estudio aprobado. Los resultados corroboran la estabilidad y la validez otorgada y se presentan al CECMED y otras ARN donde está registrada la vacuna. Nuevos requisitos de

estabilidad en 2016 para la distribución en regiones de difícil acceso,⁽²⁸⁾ constituyen un reto actual para Quimi-Hib[®] sobre el cual se trabaja satisfactoriamente.

Los lineamientos de 2015 sobre cambios⁽²⁷⁾ aportan al análisis del impacto de las modificaciones como la validación del proceso u otros aspectos de las BPF. Después del registro de Quimi-Hib[®] se han producido cambios del sitio de fabricación, la estabilidad, las escalas de producción y mejoras del rendimiento del proceso, entre otros. Se aplican estos principios para las modificaciones que pueden impactar en la calidad, la seguridad y la eficacia de la vacuna y se presentan al CECMED para su autorización y posterior implementación acompañados generalmente de estudios comparativos entre lotes anteriores y posteriores al cambio. Se consultan los cambios complejos o que requieren de una estrategia conjunta con la ARN. La clasificación de los cambios sigue las regulaciones nacionales vigentes que no aplican exactamente las de OMS.

Para los estudios en animales, los lineamientos de 2005 sobre evaluación general no clínica⁽¹⁸⁾ establecieron la conformidad con las guías específicas. Esto se cumplió para Quimi-Hib[®] según las recomendaciones del 2000⁽¹⁶⁾ sobre estudios de inmunogenicidad en animales. Para estudios toxicológicos se implementaron las regulaciones nacionales vigentes y la experiencia del CIGB. Al evaluar la implementación de la normativa 2005, se demostró coincidencia entre los estudios realizados y los normados con posterioridad con satisfactorios resultados durante los años de uso, sin hallazgos de fallos de seguridad.

Más recientemente en 2014, OMS publicó pautas para la evaluación no clínica de vacunas adyuvadas y nuevos adyuvantes,⁽²⁵⁾ las que permiten mayor eficiencia en el desarrollo de estos productos. No tuvieron impacto en la vacuna cubana porque la formulación seleccionada para el producto final no lo incluyó. Por su parte, las pautas 2015 sobre agentes adyuvantes con enfoque de riesgo⁽²⁶⁾ no se han aplicado en Quimi-Hib[®] por ausencia de problemas asociados a lotes del producto. Desde el 2003, anualmente el CECMED emite los correspondientes certificados de seguridad poscomercialización, que evidencian un patrón estable de seguridad a favor del beneficio.

La normativa OMS 2004 vigente sobre eliminación, reducción o reemplazo de tiomersal⁽¹⁷⁾ no impacta para Quimi-Hib[®] porque no se han realizado ni se prevén cambios en su formulación. Un elemento representativo de la alineación con los estándares OMS lo constituye su precalificación. Se aplicaron guías al someterse la vacuna al proceso en abril de 2005, para la preparación del expediente resumen del producto, la visita a las instalaciones de fabricación y el seguimiento a la implementación de las recomendaciones

formuladas por los revisores y el equipo de inspección. Como resultado y evidencia de cumplimiento, la vacuna fue precalificada en abril de 2010.⁽¹¹⁾

Como balance del alcance de los 18 documentos de OMS recopilados, se pudo observar que tres tienen alcance específico para vacunas conjugadas contra el Hib, referidas al polisacárido natural, no para oligosacáridos sintéticos. Y se encontró que uno estaba relacionado con vacunas sintéticas, que no era específico para las conjugadas contra el Hib, sino para péptidos, por lo que sigue estando ausente y necesaria una guía particular.

En un análisis global de los documentos analizados, se aprecia el amplio espectro y variedad de temas tratados, que abarcan diferentes aspectos de calidad, seguridad, eficacia y evaluación de la efectividad, indispensables para el registro y control de las vacunas conjugadas contra el Hib. Los temas de calidad y seguridad son los más frecuentes y son representativos de la prioridad del cuidado de la salud de los beneficiarios de las vacunas, en su mayoría niños sanos.

Se concluye que la Organización Mundial de la Salud ha promulgado un amplio marco regulador aplicable a vacunas conjugadas contra el *Haemophilus influenzae* tipo b. El proceso de investigación, desarrollo y registro sanitario de Quimi-Hib[®] siguió estas recomendaciones para vacunas de este tipo basadas en polisacáridos naturales, por la inexistencia de requerimientos específicos para oligosacáridos sintéticos. Después de su registro en 2003 se ha podido comprobar que se mantiene su alineación con las actualizaciones realizadas a este marco regulador, en el que aún no existen especificaciones para vacunas contra Hib basadas en oligosacáridos sintéticos.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Constitución de la Organización Mundial de la Salud. Documentos Básicos. 48.^a edición. OMS 2014, pp. 1-21. Ginebra: OMS. [acceso 22/02/2022]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/bd/s/s_index.html
2. Organización Panamericana de la Salud. Misión, visión y funciones de la Organización Mundial de la Salud y reforma de su constitución. SPP27/8, Rev. 1 (Esp.). Washington, DC.: OPS; 1996.
3. World Health Organization. Who we are. Geneva: WHO; c2022 [acceso 22/02/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/about/who-we-are/history>

4. Organización Mundial de la Salud. Agenda de Inmunización 2030: Una estrategia mundial para no dejar a nadie atrás. Ginebra: OMS; 2020 [acceso 22/02/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/immunization-agenda-2030-a-global-strategy-to-leave-no-one-behind>
5. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines, 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008.
6. Organización Mundial de la Salud. Reglamentación de vacunas: desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica. Ginebra: OMS; 1999 [acceso 20/02/2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66207>
7. World Health Organization. WHO good manufacturing practices for biological products. Technical Report Series. 2016; No. 999 annex 2. Geneva: WHO; 2016 [acceso 09/08/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/annex-2-trs-no-999-WHO-gmp-for-biological-products>
8. Organización Mundial de la Salud, Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia, Banco Mundial. Vacunas e inmunización: situación mundial, tercera edición. Ginebra: OMS; 2010.
9. World Health Organization. Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies. Technical Report Series. 2013; No. 978 annex 6. Geneva: WHO; 2013 [acceso 04/02/2017]. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/vaccines/TRS_978_Annex_6.pdf?ua=1
10. World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization. Ginebra: OMS; 2022 [acceso 10/03/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-biological-standardization>
11. World Health Organization. Prequalified Vaccines. Geneva: WHO; 2021 [acceso 03/02/2020]. Disponible en: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/prequalified-vaccines>
12. Organización Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud-iris Repositorio Institucional para Compartir Información. Ginebra: OMS; 2022 [acceso 02/02/2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/>
13. World Health Organization. Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. Technical Report Series. 1992; No. 822, annex 2. Geneva: WHO; 1992 [acceso 12/02/2022]. Disponible en: https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_products/WHO_TRS_822_A2.pdf

14. World Health Organization. General requirements for the sterility of biological substances. Technical Report Series. 1998; No. 872, annex 3. Geneva: WHO; 1998 [acceso 01/11/2021]. Disponible en: [https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/sterility/WHO TRS 872 A3.pdf](https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/sterility/WHO_TRS_872_A3.pdf)
15. World Health Organization. Guidelines for the production and quality control of synthetic peptide vaccines. Technical Report Series. 1999; No. 889, annex 1. Geneva: WHO; 1999 [acceso 01/11/2021]. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/synthetic-peptide-vaccines/who trs 889 a1.pdf?sfvrsn=8589ee61_3&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/synthetic-peptide-vaccines/who_trs_889_a1.pdf?sfvrsn=8589ee61_3&download=true)
16. World Health Organization. Recommendations for the production and control of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. Technical Report Series. 2000; No. 897 annex 1. Geneva: WHO; 2000 [acceso 01/11/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/hib-conjugate-vaccines-annex-1-trs-no-897>
17. World Health Organization. Guidelines on regulatory expectations related to the elimination, reduction or replacement of thiomersal in vaccines. Technical Report Series. 2004; No. 926 annex 4. Geneva: WHO; 2004 [acceso 10/01/2020]. Disponible en: [https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/thiomersal/Annex%20\(95-102\)TRS926thiomersal.pdf](https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/thiomersal/Annex%20(95-102)TRS926thiomersal.pdf)
18. World Health Organization. WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. Technical Report Series. 2005; No. 927 annex 1. Geneva: WHO; 2005 [acceso 22/08/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/annex-1-nonclinical.p31-63>
19. World Health Organization. WHO guidelines on tissue infectivity distribution in transmissible spongiform encephalopathies. Geneva: WHO; 2006 [acceso 12/02/2022]. Disponible en: <http://www.who.int/bloodproducts/tse/en>
20. World Health Organization. WHO tables on tissue infectivity distribution in transmissible spongiform encephalopathies. Updated 2010. Geneva: WHO; 2010 [acceso 12/02/2022]. Disponible en: <http://www.who.int/bloodproducts>
21. World Health Organization. The Immunological Basis for Immunization Series. Module 9: *Haemophilus influenzae* type b. Geneva: WHO; 2007 [acceso 09/08/2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43799>
22. Organización Mundial de la Salud. Directrices sobre la evaluación de estabilidad de las vacunas. Serie de Informes Técnicos. 2011; No. 962 anexo 3. Ginebra: OMS; 2011 [acceso

- 10/01/2022]. Disponible en:
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/163169/Annex_3_WHO_TRS_962-3_ES_REV.PDF
23. World Health Organization. Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities. Technical Report Series. 2013; No. 978 annex 2. Geneva: WHO; 2013 [acceso 04/02/2017]. Disponible en:
http://www.who.int/biologicals/TRS_978_Annex_2.pdf?ua=1
24. World Health Organization. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper - September 2013. Weekly epidemiol record. 2013 [acceso 10/01/2022];88(39):413-28. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/242126>
25. World Health Organization. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. Technical Report Series. 2014; No. 987 annex 2. Geneva: WHO; 2014 [acceso 15/02/2021]. Disponible en:
<https://www.who.int/publications/m/item/nonclinical-evaluation-of-vaccine-adjuvants-and-adjuvanted-vaccines-annex-2-trs-no-987>
26. World Health Organization. Scientific principles for regulatory risk evaluation on finding an adventitious agent in a marketed vaccine. Technical Report Series. 2015; No. 993 annex 2. Geneva: WHO; 2015 [acceso 03/04/2021]. Disponible en:
<https://www.who.int/publications/m/item/adventitious-agent-in-a-marketed-vaccine-annex-2-trs-no-993>
27. World Health Organization. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines. Technical Report Series. 2015; No. 993 annex 4. Geneva: WHO; 2015 [acceso 03/04/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/procedures-and-data-requirements-changes-to-approved-vaccines-annex-4-trs-no-993>
28. World Health Organization. Guidelines on the stability evaluation of vaccines for use under extended controlled temperature conditions. Technical Report Series. 2016; No. 999 annex 5. Geneva: WHO; 2016 [acceso 09/08/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/ectc-annex-5-trs-no-999>
29. World Health Organization. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Technical Report Series. 2017; No. 1004 annex 9. Geneva: WHO; 2017 [acceso 22/08/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-TRS-1004-web-annex-9>

30. Verez V. Vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b a partir de un antígeno sintético. En: Rojas Ochoa, organizador. Vacunas. Cuba 1958-2008. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011. p.138-42.
31. Jacobo OL, Pérez R. Papel de las autoridades reguladoras de medicamentos en el aseguramiento de la calidad de las vacunas. En: Rojas Ochoa, organizador. Vacunas. Cuba 1958-2008. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011. p. 271-80.
32. CECMED. Registro de medicamentos y registro sanitario temporal. VAX-TET®. La Habana: Minsap, CECMED; 2022 [acceso 20/03/2022]. Disponible en: <https://servicio.cecmecmed.cu/sicecmecmed/libroRegistroMedicamento/index>
33. Sotolongo F. Breve reseña histórica del Instituto Finlay. En: Rojas Ochoa, organizador. Vacunas. Cuba 1958-2008. 2011. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. p. 143-45.
34. Organización Mundial de la Salud. Inmunización y calidad de las vacunas. Resolución WHA45. 17 de la 45.ª Asamblea Mundial de la Salud. 1992. Ginebra: OMS. [acceso 25/02/2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/202846/WHA45_R17_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
35. Verez-Bencomo V, Fernández-Santana V, Hardy E, Toledo ME, Rodríguez MC, Heynngnez L, *et al.* The first human vaccine with a synthetic capsular polysaccharide antigen against *Haemophilus influenzae* type b. Science. 2004;305(23):522-5.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Arlene Rodríguez Silva, Celeste Aurora Sánchez González, Eugenio Hardy Rando.

Curación de datos: Arlene Rodríguez Silva, Celeste Aurora Sánchez González.

Análisis formal: Arlene Rodríguez Silva.

Investigación: Arlene Rodríguez Silva.

Administración del proyecto: Arlene Rodríguez Silva, Celeste Aurora Sánchez González.

Visualización: Arlene Rodríguez Silva, Celeste Aurora Sánchez González.

Redacción– borrador original: Arlene Rodríguez Silva.

Redacción – revisión y edición: Arlene Rodríguez Silva, Celeste Aurora Sánchez González, Eugenio Hardy Rando.

Metodología: Celeste Aurora Sánchez González, Eugenio Hardy Rando.

Recursos: Celeste Aurora Sánchez González.

Supervisión: Eugenio Hardy Rando.