

CIRCULAR N° 08/2004

DEPENDENCIA: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

CONTENIDO: Normas vacunas antigripales (Campaña 2004/2005)

AMBITO DE APLICACIÓN: Industria Farmacéutica, Dirección General de Farmacia, Consejo General de Colegios de Médicos, Consejo General de Colegios de Farmacéuticos, Hospitales, Servicios de Farmacia Hospitalaria y Centros de Atención Primaria. Consejerías de Sanidad de las Comunidades Autónomas. INSALUD. Servicios de Salud de las CCAA.

Una vez al año, a mediados de febrero, tiene lugar una reunión de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra en la que se elaboran las recomendaciones sobre las variantes de virus de gripe, de los tipos A y B que deben utilizarse para la producción de la vacuna en la siguiente estación.

Desde 1992, cada año, después de la reunión de la OMS, un grupo de expertos de la Unión Europea (UE) adopta una decisión sobre las cepas de virus de gripe recomendados para la producción de vacuna en la siguiente campaña de vacunación, teniendo en cuenta la situación epidemiológica de la gripe en la UE.

Esta circular recoge las normas a seguir con respecto al cambio de cepas en las vacunas de gripe para la campaña 2004/2005 y afecta a las especialidades farmacéuticas no incluidas en el procedimiento de Reconocimiento Mutuo para vacunas de la gripe, ya que éstas deben ajustarse a su procedimiento comunitario específico.

PRIMERO

De acuerdo con los datos existentes, la recomendación de la OMS es considerada adecuada a la situación europea.

Para la temporada gripal 2004/2005 se recomienda utilizar una vacuna trivalente que contenga cepas similares a las siguientes:

A/Fujian/411/2002 (H3N2)
A/New Caledonia/20/99 (H1N1)
B/Shanghai/361/2002



Se consideran adecuadas para producir las vacunas las siguientes cepas y reasortantes:

- a) El virus reasortante X-147 que deriva de A/Wyoming/3/2003 como una cepa similar a A/Fujian/411/2002.
- b) El virus reasortante IVR-116 que deriva de A/New Caledonia/20/99 como una cepa similar a A/New Caledonia/20/99.
- c) B/Jiangsu/10/2003 , que es antigénicamente similar, como cepa similar a B/Shanghai/361/2002.

La potencia de las vacunas de la gripe deberá ser la establecida por la Farmacopea Europea.

Los laboratorios deberán aportar según estén disponibles, datos de estabilidad a 25°C y 37°C, así como a 2-8°C.

SEGUNDO

2.1. Los Laboratorios con especialidades farmacéuticas afectadas por la presente normativa, deberán actualizar el Registro de aquellas, en sus formulaciones y presentaciones a lo que la UE recomienda para cada campaña y a lo que se establece en el artículo primero de esta circular.

2.2. La actualización se limitará al cambio de cepas marcado por el citado organismo. Estas deberán proceder del mismo proveedor que figura en el expediente de Registro.

2.3. De conformidad con la composición recomendada por la UE , los Laboratorios presentarán la solicitud de adecuación correspondiente, remitiendo esta información a la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de esta Agencia.

A tal efecto, cumplimentarán y acompañarán la siguiente documentación por duplicado:

- a) Anexos II y III de la Circular N° 18/97 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
- b) Documentación para la actualización anual de las vacunas de la gripe.

PARTE II REFERENTE A LA DOCUMENTACIÓN QUIMICA, FARMACEUTICA Y BIOLOGICA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

PARTE IIA: COMPOSICION

1. Composición del medicamento
2. Formulación utilizada en los ensayos clínicos: fórmula actual (2004/2005).

PARTE IIB: METODO DE PREPARACION

1. Formulación utilizada en la fabricación: fórmula actual

PARTE IIC: PRODUCCION Y CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

1. Principio activo

1.1. Especificaciones: referencia al expediente autorizado, repetición en formato tabulado

1.2. Procesos de fabricación

- Lotes de siembra: antecedentes
 - Nivel de pase
 - Caracterización de hemaglutinina y neuraminidasa
 - Protocolos analíticos (incluyendo los resultados de los lotes de siembra)
 - Graneles monovalentes
 - Proceso de fabricación
1. Cambios específicos en las cepas haciendo referencia al expediente autorizado
 - Validación de los pasos críticos de la fabricación (nueva cepa):
 1. Inactivación
 2. Eficiencia del fraccionamiento

1.3. Test de control de calidad específico: validación del test de SRD de las nuevas cepas.

1.4. Resultados del análisis de los lotes (graneles monovalentes): resultados de los tres primeros graneles monovalentes de cada lote de siembra utilizado de las nuevas cepas (incluidos los tests de neuraminidasa).

PARTE II E: TEST DE CONTROL DE PRODUCTO TERMINADO

Métodos analíticos de los tests de rutina y de especificaciones: referencia al expediente autorizado, repetición en formato tabulado.

PARTE II F: ESTABILIDAD

1. Test de estabilidad del principio activo: resultados de los graneles monovalentes que son utilizados durante más de un año.
2. Test de estabilidad de producto terminado: resultados de la vacuna previa.
3. Protocolo de los tests de estabilidad anuales.

PARTE IV: REFERENTE A LA DOCUMENTACION CLINICA

Informe final con los resultados clínicos con la nueva vacuna, incluyendo los siguientes datos:

- Datos brutos
- Características de la población del estudio (demográficas, co-morbilidad, co-medicación)
- Tablas estandarizadas de inmunogenicidad y reactogenicidad (utilizando los modelos del Anexo de esta circular)

Asimismo, deberá confirmar que la vacuna cumple con los requerimientos del CPMP. Deberán establecer claramente los tipos de test serológicos utilizados.

NOTA: para los apartados no mencionados se hará referencia al expediente de registro autorizado.

c) Modelo de Ficha Técnica y prospecto en los que se denomine la cepa recomendada por la OMS/UE seguida de la cepa utilizada, [p.ej. cepa similar a A/Fujian/411/2002 (H3N2) (A/Wyoming X-147)]. Se debe señalar que la vacuna cumple con las recomendaciones de la UE y de la OMS para la campaña 2004/2005. La ficha Técnica debe además ajustarse a la versión revisada de 1 Octubre 2003 sobre Ficha Técnica armonizada de vacunas de gripe.

d) Modelo de cartonaje y etiquetas. En el etiquetado del vial figurará la fecha de la campaña, ej. campaña 2004/2005. En el cartonaje externo figurarán las cepas recomendadas por la OMS/UE, p. ej. cepa similar a A/Fujian/411/2002 (H3N2).

2.4. La documentación presentada se incorporará al expediente de registro.

En cualquier caso, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a la vista de la referida documentación, podrá solicitar puntualizaciones o correcciones pertinentes a la misma, así como exigir la presentación de muestras y/o elementos técnicos, tales como cepas o útiles necesarios para el control de acuerdo con lo establecido en el artículo 4º uno, del Real Decreto 288/1991, de 8 de marzo.

TERCERO

3.1. Todos los fabricantes de las referidas vacunas, comunicarán a esta Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (SUBDIRECCIÓN GENERAL DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS), así como a la Dirección Provincial correspondiente, la fecha en que iniciarán la fabricación de cada uno de los lotes a fin de que la inspección farmacéutica pueda fiscalizar el proceso y recoger la siguiente documentación.

- Historial completo de los concentrados, análisis efectuados y resultados obtenidos.



- Controles efectuados en dichos concentrados, análisis realizados y resultados obtenidos.
- Protocolos de control de producto terminado, análisis realizados y resultados obtenidos para lo cual se ajustarán a lo establecido en el punto 5.1.4 del Anexo 1 del Real Decreto 288/1991, de 8 de marzo.

Asimismo la inspección podrá efectuar toma de muestras de los productos semielaborados o finales de vacunas, según los procedimientos que correspondan en cada caso, para realizar las pruebas analíticas oportunas.

Terminado el proceso de elaboración de la vacuna y dictaminado conforme por el Control de Calidad del Laboratorio que ostenta la titularidad del Registro, el lote podrá ser comercializado una vez que el laboratorio fabricante reciba la comunicación pertinente de la Subdirección General Inspección y Control de Medicamentos sin perjuicio de las medidas que proceda adoptarse por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el caso de dictamen oficial de disconformidad.

3.2. La vacuna se almacenará y distribuirá conservándola a una temperatura de $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$, utilizando los medios técnicos adecuados, tanto por el laboratorio preparador como por los almacenes de distribución farmacéutica y oficinas de farmacia.

CUARTO

Las solicitudes para la adecuación de los actuales registros de Vacunas antigripales, se efectuarán antes del primero de agosto.

QUINTO

A partir del 1 de septiembre de 2004, no se podrán dispensar vacunas antigripales con distinta composición de la que se refleja en el punto primero de esta Circular.

A los ejemplares existentes en la mencionada fecha que se encuentren en los almacenes farmacéuticos y oficinas de farmacia, les será de aplicación lo establecido en el R.D. 726/1982, de 17 de marzo (B.O.E. de 17 de abril de 1982).

Madrid, 28 de Abril de 2004.

El Director de la Agencia Española de
Medicamentos y Productos Sanitarios

Fdo.: Carlos Lens Cabrera.

Anexo



INMUNOGENICIDAD

Cepas	Adultos (18 – 60 años) N =						Ancianos (≥ 60 años) N =							
	A / (H3N2)		A / (H1N1)		B /		A / (H3N2)		A / (H1N1)		B /			
PREVACUNACION														
		n / N ¹	%	n / N	%	n / N	%		n / N	%	n / N	%	n / N	%
GMT ²														
IC 95% ³														
Tasa de seroprotección ⁴														
IC 95%														
POSTVACUNACION														
	Requerimientos	n / N	%	n / N	%	n / N	%	Requerimientos	n / N	%	n / N	%	n / N	%
Tasa de seroconversión ⁵														
Incremento significativo en el título de anticuerpos ⁶														
Tasa de seroconversión o incremento significativo ⁷	> 40%							> 30%						
IC 95%														
GMT														
Incremento medio de GMT	> 2,5							> 2						
IC 95%														
Tasa de seroprotección	> 70%							> 60 %						
IC 95%														

¹ n / N : respondedores (n) como parte del número de individuos de la (sub)población, por ej: seroconversión o incremento significativo

² GMT: título medio geométrico

³ IC 95%: intervalo de confianza al 95%

⁴ Tasa de seroprotección: proporción de individuos con títulos protectores pre o postvacunación, HI – test ≥ 40, SRH ≥ 25 mm²

⁵ Tasa de seroconversión: proporción de individuos con un incremento de anticuerpos desde menos de 10 en la prevacunación (seronegativos) a ≥ 40 postvacunación

⁶ Incremento significativo: proporción de individuos con un título de anticuerpos ≥ 10 en la prevacunación y un incremento de anticuerpos 4 veces mayor en la postvacunación

⁷ Tasa de seroconversión o incremento significativo: proporción de individuos con tasa de seroconversión (< 10 a >40) o incremento significativo (≥ 10 a > 40)

**am**

REACTOGENICIDAD

	Adultos (18-60 años)		Ancianos (>60 años)	
	n =		n =	
	n	%	n	%
REACCIONES LOCALES				
Enrojecimiento				
Hinchazón				
Dolor				
Equimosis				
Induración				
REACCIONES SISTEMICAS				
Fiebre				
Malestar				
Escalofríos				
Fatiga				
Dolor de cabeza				
Aumento de la sudoración				
Mialgia				
Artralgia				

Todos los acontecimientos adversos enumerados en esta tabla están incluidos en la Ficha Técnica del producto. Si se produce un acontecimiento adverso no incluido en esta tabla deberá ser descrito en el informe del estudio.