

**REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MEDICOS**

REGULACIÓN No. 62 - 2012

**REQUISITOS PARA LA ELIMINACIÓN, REDUCCIÓN O SUSTITUCIÓN DEL TIOMERSAL
EN VACUNAS**

CONTENIDO:

1. GENERALIDADES:	3
2. DEFINICIONES:	4
3. INFORMACIONES GENERALES:	4
4. INFORMACIÓN REQUERIDA PARA LAS SOLICITUDES DE ELIMINACIÓN DEL TIOMERSAL EN VACUNAS.	5
5. INFORMACIÓN REQUERIDA PARA LAS SOLICITUDES DE REDUCCIÓN DEL TIOMERSAL EN VACUNAS.	5
6. INFORMACIÓN REQUERIDA PARA LAS SOLICITUDES DE REMOCIÓN DEL TIOMERSAL EN VACUNAS.	6
7. INFORMACIÓN REQUERIDA PARA LAS SOLICITUDES DE SUSTITUCIÓN DEL TIOMERSAL EN VACUNAS.	6
8. ENSAYOS CLÍNICOS Y VIGILANCIA POSTCOMERCIALIZACIÓN	7
9. EFICACIA ANTIMICROBIANA	7
10. EFECTOS DE LA REDUCCIÓN, ELIMINACIÓN, O SUSTITUCIÓN DEL TIOMERSAL EN ASPECTOS DE CALIDAD NO MICROBIOLÓGICA.	7
11. ETIQUETADO	8
12. BIBLIOGRAFIA	9

1. GENERALIDADES:

1.1 El tiomersal (también conocido como timerosal, mertiolato) es un derivado órgano mercurial del etilmercurio que ha sido usado ampliamente, y por tiempo prolongado, como preservante en vacunas, estando presente en la formulación final. Su principal propósito ha sido prevenir el crecimiento microbiano en los productos durante su almacenamiento y uso. Además, ha sido empleado durante el proceso de fabricación de las vacunas con la doble función de inactivar microorganismos y toxinas (antígenos), así como para mantener la esterilidad en las líneas de producción. Estos compuestos no son usados en vacunas vivas debido a su interacción con la sustancia activa de estas vacunas.

1.2 Fabricantes y Autoridades Reguladoras generalmente han aceptado el uso de compuestos antimicrobianos, debido a que los métodos recomendados por la Farmacopea Europea para la preparación de productos estériles con fundamento físico, tal es el caso de aplicación de calor y/o filtración, generalmente no pueden ser aplicados a las sustancias activas de esta clase de biológicos.

1.3 En los últimos años, se ha incrementado la preocupación concerniente a los aspectos de seguridad relacionados con el uso del tiomersal en vacunas, especialmente aquellas que son administradas a niños menores de 1 año. Estas preocupaciones han estado basadas primeramente en datos históricos acerca de la toxicidad de la sustancia relacionada, etilmercurio, así como en datos sobre exposición crónica al mercurio a través de la cadena de alimentación. De hecho, existen en el mercado presentaciones de vacunas sin o con cantidades reducidas de tiomersal.

1.4 En Cuba, la mayoría de las vacunas que conforman el Programa Nacional de Inmunización contienen tiomersal. Modificar su contenido en las vacunas ya registradas, que contienen este preservante, es un punto complejo que requiere una cuidadosa consideración. Cualquier cambio en la formulación pudiera tener un impacto importante en la calidad, seguridad y eficacia de la vacuna.

1.5 Esta regulación tiene el objetivo de servir como herramienta para llevar a cabo un proceso de evaluación satisfactorio con el fin de garantizar que los nuevos productos tengan calidad, seguridad y eficacia similar o superior al producto ya registrado. Además constituye una guía para todos los fabricantes de vacunas sobre los principios generales de la evaluación de estos productos para las solicitudes de eliminación, reducción o sustitución del tiomersal. Brinda pautas respecto a la documentación a ser presentada al CECMED para cada una de las posibilidades. No está dentro del alcance de esta guía la discusión de la política de usar o no usar tiomersal, así como tampoco la efectividad de reducir los niveles de tiomersal, o usar un nuevo preservante para prevenir la contaminación microbiana.

1.6 Este documento es aplicable a las vacunas registradas en el Registro Sanitario de Medicamentos de la República de Cuba.

2. DEFINICIONES:

2.1. Eliminación del tiomersal: Indica que el tiomersal no es usado en ninguna de las etapas de producción. Por lo que el producto es considerado como una vacuna libre de tiomersal.

2.2. Reducción del tiomersal: Significa que el tiomersal es usado en algunas etapas de la producción de las vacunas, pero la cantidad es menor que la contenida en el producto ya registrado. Con la reducción del tiomersal, incluso si esta es significativa, aún quedan niveles residuales del mismo y por esto el producto no puede ser considerado como una vacuna libre de tiomersal.

2.3. Remoción del tiomersal: Significa que el tiomersal fue usado durante la producción de la vacuna y luego se removió en las etapas finales por un paso específico de producción. El resultado de este procedimiento es un producto con presencia de trazas de tiomersal en el producto final.

2.4. Sustitución del tiomersal: Se refiere a un medicamento al que no se le ha añadido tiomersal en ninguna de sus etapas de fabricación y otro preservante es incluido en su lugar. En este caso no existe tiomersal en el producto final pero está presente el preservante sustituto.

2.5. Reducción y sustitución del tiomersal: Indica que la cantidad de tiomersal usada es reducida y otro preservante es adicionado. Existen muchas posibilidades en las etapas de producción de vacunas en las cuales el tiomersal puede ser reducido o sustituido. El resultado de estos cambios son trazas de tiomersal en el producto final.

2.6. Residuo de trazas de tiomersal en vacunas: Cantidad resultante de tiomersal luego de una significativa reducción y/o remoción del tiomersal de los productos. En algunos casos una cantidad menor que 1 microgramo (por dosis) es considerada como una traza.

3. INFORMACIONES GENERALES:

3.1 La evaluación de las solicitudes correspondientes a la eliminación, reducción o sustitución del tiomersal se basará, además de lo establecido en la presente regulación, en lo dispuesto en la regulación "Cambios al proceso de producción de productos biológicos registrados. Comparación de productos biológicos" vigente.

3.2 Todas las solicitudes referentes a la eliminación, reducción o sustitución del tiomersal se considerarán una modificación mayor al Registro Sanitario y como tal será evaluada, según se establece en la regulación de "Cambios al proceso de producción de productos biológicos registrados. Comparación de productos biológicos" vigente.

3.3 El fabricante deberá definir especificaciones para los niveles residuales de tiomersal, dejando establecido el límite superior de concentración permitido. Así como los ensayos de validación que sustenten esas especificaciones.

4. INFORMACIÓN REQUERIDA PARA LAS SOLICITUDES DE ELIMINACIÓN DEL TIOMERSAL EN VACUNAS.

4.1. El tiomersal puede ser usado como un agente inactivante, y/o como preservante para proteger la línea de producción de la contaminación y/o añadido como preservante en la etapa final del proceso. Se pueden presentar varias situaciones con respecto a su eliminación, cada una con diferentes consecuencias reguladoras:

4.1.1 La eliminación del tiomersal de una vacuna ya registrada en la cual éste ha sido usado en todas las etapas (como un agente inactivante y/o como preservante en la línea de producción y como un verdadero preservante añadido en el paso de formulación final) puede esperarse que tenga las consecuencias más grandes sobre la calidad, seguridad y eficacia. Por lo tanto deberá considerarse la reevaluación del producto resultante. La misma debe incluir:

- A. Una caracterización extensiva de la sustancia activa y el producto terminado, así como una comparación con el producto existente.
- B. Pruebas comparativas de control de calidad, así como el aseguramiento del control del proceso, por ejemplo biomasa y endotoxinas.
- C. Estudios de estabilidad comparativos en productos intermedios, granel final y producto terminado.

4.1.2 La eliminación del tiomersal añadido simplemente como preservante en la etapa de formulación final del proceso de producción, debe esperarse que tenga menores consecuencias y por tanto puede considerarse una reevaluación más flexible, según disponga el CECMED sobre la base de caso a caso.

4.2 Se presentarán datos de preclínica comparativa, centrándose en pruebas de inmunogenicidad y seguridad, usando ensayos *in Vitro* e *in Vivo* apropiados para el tipo de producto que será evaluado.

5. INFORMACIÓN REQUERIDA PARA LAS SOLICITUDES DE REDUCCIÓN DEL TIOMERSAL EN VACUNAS.

5.1 En el caso de la reducción del tiomersal que ha sido usado como agente inactivante o para proteger el proceso de producción de contaminación microbiana, se requerirá una revalidación del proceso de inactivación conjuntamente con algunas pruebas adicionales (ver acápite 4.1.1) con el fin de recharacterizar el producto.

5.2 La reducción del tiomersal añadido como preservante en la etapa final del proceso de producción requerirá una justificación basada en evidencias, de que se mantiene la eficacia antimicrobiana.

5.3 Se determinarán las especificaciones para las cantidades residuales y/o el contenido reducido de tiomersal como preservante, así como se establecerán los ensayos de validación que sustenten esas especificaciones.

6. INFORMACIÓN REQUERIDA PARA LAS SOLICITUDES DE REMOCIÓN DEL TIOMERSAL EN VACUNAS.

6.1 Si el tiomersal es usado en el proceso de manufactura (Ej.: como agente inactivante o para prevenir la contaminación microbiana durante el proceso de producción), su remoción requerirá una caracterización del producto, similar a la descrita en el acápite 4.1.1.

6.2 Donde el tiomersal es usado como un agente inactivante, no se requerirá revalidación alguna del proceso de inactivación ya que la remoción del tiomersal ocurre después de la inactivación.

6.3 El procedimiento empleado para la remoción del tiomersal debe ser descrito completamente y validado.

6.4 La remoción del tiomersal dejará trazas residuales de tiomersal en el producto final, por lo que se deben determinar las especificaciones para las cantidades residuales de tiomersal en el producto final, así como se establecerán los ensayos de validación que sustenten esas especificaciones.

7. INFORMACIÓN REQUERIDA PARA LAS SOLICITUDES DE SUSTITUCIÓN DEL TIOMERSAL EN VACUNAS.

7.1 La sustitución del tiomersal en una vacuna ya registrada, en la cual éste ha sido usado como un agente inactivante y/o como preservante durante el proceso de producción y/o en el producto terminado, se requerirá una amplia caracterización del producto así como una evaluación desde el punto de vista preclínico.

7.2 Si el componente órgano-mercurial es reemplazado como un agente inactivante, se requiere la realización de un estudio de validación con el nuevo compuesto para demostrar que su capacidad inactivante es al menos equivalente a la del agente aprobado con anterioridad, razón por la cual debe desarrollarse un estudio con al menos tres corridas independientes de inactivación.

7.3 En el caso de la sustitución del tiomersal usado como preservante en la etapa final, deberá ser demostrada la eficacia antimicrobiana del nuevo preservante. La documentación a presentar deberá incluir resultados después del almacenamiento en al menos tres lotes.

7.4 Se determinarán las especificaciones para el nuevo preservante en el producto final, así como se establecerán los ensayos de validación que sustenten las mismas. La sustitución solo debe realizarse luego de examinar cuidadosamente el balance riesgo – beneficio con referencia a la eficacia antimicrobiana (Ph. Eur.), compatibilidad con el (los) antígeno (s), los excipientes y el envase, así como la estabilidad, seguridad y eficacia de la vacuna.

7.5 La toxicidad específica deberá ser evaluada mediante pruebas preclínicas para demostrar que el agente inactivante y/o preservante alternativo empleado para sustituir el tiomersal no tiene efectos tóxicos.

8. ENSAYOS CLÍNICOS Y VIGILANCIA POSTCOMERCIALIZACIÓN

8.1 La necesidad de realizar ensayos clínicos se deberá considerar sobre la base de caso a caso. Se requerirán ensayos clínicos más extensos en los casos de la eliminación y sustitución del tiomersal en vacunas que en los de reducción y/o remoción.

8.2 El diseño y la dimensión de los estudios dependerán de la vacuna en cuestión, la naturaleza de los cambios introducidos, y los resultados de la caracterización del producto y las pruebas preclínicas.

8.3 Los ensayos clínicos deberán basarse en los principios descritos en las guías de la OMS para evaluación clínica de vacunas; así como las regulaciones vigentes emitidas por el CECMED.

8.4 En algunos casos, los resultados de estudios de inmunogenicidad pueden ser suficientes para la aprobación, sin embargo se deberán continuar los esfuerzos para la evaluación de la seguridad y eficacia como parte de la vigilancia postcomercialización.

8.5 La vigilancia postcomercialización es de importancia crítica especialmente si los resultados obtenidos en los ensayos clínicos son limitados. La introducción de un producto en el mercado con el contenido de tiomersal reducido deberá estar seguida de un período de activa vigilancia postcomercialización, para lo cual se cumplirá con lo establecido en la regulación vigente para la presentación de informes periódicos de seguridad de medicamentos, el reglamento vigente para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización, la regulación vigente para la comunicación expedita y periódica de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos durante la comercialización y la regulación vigente para la investigación de eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización.

9. EFICACIA ANTIMICROBIANA

9.1 El efecto primario de la eliminación o sustitución del antimicrobiano, o reducir su concentración, puede afectar considerablemente la calidad microbiana representada por parámetros como biomasa, esterilidad y contenido de endotoxinas. Como consecuencia de esto los estudios de validación para la reducción o eliminación (y posible sustitución) del tiomersal deberán estar basadas en resultados de ensayos para determinar calidad microbiológica en etapas relevantes del proceso de producción, incluyendo todos los pasos anteriores al que el antimicrobiano ha sido omitido y donde su omisión tiene un impacto importante. Deberán presentarse resultados de la calidad microbiológica del producto luego del almacenamiento en al menos tres lotes.

9.2 Donde una cantidad de tiomersal reducida, o un excipiente alternativo es empleado como preservante en presentaciones multidosis, será evaluada la efectividad antimicrobiana y se determinarán las especificaciones. Los criterios a seguir deberán ser discutidos y aprobados por el CECMED sobre la base de caso a caso.

10. EFECTOS DE LA REDUCCIÓN, ELIMINACIÓN, O SUSTITUCIÓN DEL TIOMERSAL EN ASPECTOS DE CALIDAD NO MICROBIOLÓGICA.

10.1 Las variaciones o posibles efectos que pueda tener la reducción, eliminación o sustitución del tiomersal en la calidad no microbiológica de las vacunas (Ej. Efecto estabilizador en el antígeno de

superficie del virus de la hepatitis B (HbsAg) y en vacunas de células enteras de *B. pertussis*), deben estar sustentadas por una apropiada caracterización y datos de estabilidad, incluyendo resultados de potencia. Sobre la base del análisis caso a caso, no se requerirán resultados de estudios completos de estabilidad en el momento de la solicitud, podrá aceptarse la presentación de estudios de estabilidad en tiempo real sobre la base de estudios on going.

10.2 En algunos casos puede no ser suficiente demostrar el cumplimiento de las especificaciones aprobadas, se requerirá además una caracterización más extensiva de la estructura de la proteína, perfil de impurezas y actividad biológica. Todos los resultados de la caracterización deberán ser generados en comparación con el producto aprobado siguiendo el procedimiento establecido.

10.3 En aquellos casos donde el tiomersal es eliminado o sustituido en la etapa de la formulación, pudiera dificultarse el estudio del efecto que esto puede provocar en la calidad del antígeno, como la concentración del antígeno y la presencia de los excipientes, así como la adsorción del antígeno al adyuvante, puede dificultar procesos de caracterización exhaustivos. Sobre la base de los estudios de caracterización se considerará la necesidad de presentar resultados preclínicos y clínicos, incluyendo una comparación con la formulación que contiene tiomersal.

10.4 Se requerirá la presentación de estudios de estabilidad en al menos tres lotes y los mismos deben cumplir con lo establecido en las regulaciones vigentes relacionadas con estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos, así como para el registro de productos biológicos y biotecnológicos.

10.5 Puede requerirse la necesidad de presentar muestras, lo cual será a solicitud del CECMED, para realizar análisis de laboratorios que corroboren los resultados presentados por el fabricante. Las cantidades de muestras a presentar se definirán por parte de la Autoridad sobre la base de caso a caso.

11. ETIQUETADO

11.1 La información en la etiqueta deberá indicar claramente la presencia de tiomersal en el producto y la información de la misma se debe corresponder con lo establecido en la regulación vigente relacionada con textos para impresos e información para medicamentos de uso humano de producción nacional.

11.2 La etiqueta deberá seguir las indicaciones expresadas en el apartado 2. Definiciones. Es insuficiente expresar que la vacuna es "libre de preservó". "Libre de preservó" no necesariamente significa que el producto es libre de tiomersal. El tiomersal puede haber sido usado durante la producción como un agente inactivante, quedando como resultado trazas de tiomersal en el producto final, el cual no tiene por qué cumplir la función de preservó.

11.3 La etiqueta deberá indicar, apropiadamente, la cantidad de tiomersal en el producto o que el producto es libre de tiomersal.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Annex 4. Guidelines on regulatory expectations related to the elimination, reduction or replacement of thiomersal in vaccines. WHO Technical Report Series. No. 926. 2004.
2. EMEA POSITION STATEMENT. Recent developments concerning thiomersal in vaccines. London, 29 June 2000. EMEA/CPMP/1578/00.
3. EMEA. Points to Consider on the reduction, elimination or substitution of thiomersal in vaccines. 2001.
4. CPMP Position Paper on Thiomersal. Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitisation. London, 21 October 1999. CPMP/2612/99
5. Thiomersal in vaccines. U. S. Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research.
6. CECMED. Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano. 2004
7. Regulación No. 33 – 2003. Cambios al Proceso de Producción de Productos Biológicos Registrados. Comparación de Productos Biológicos.
8. Regulación No. 14 – 2009. Textos para Impresos e Información para Medicamentos de Uso Humano de Producción Nacional.
9. Regulación No. 16 – 2006 Directrices de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos.
10. Regulación No. 23-2000 Requerimientos de los estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Conocidos.
11. Regulación No. 25-2000 Requerimientos de los estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Biológicos y Biotecnológicos.