

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2022, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>VACUNA RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (PROTEÍNA L1)</p> <p>Esta vacuna Ee es una preparación que contiene cápsidas purificadas de virus (PPV, partículas parecidas a virus) partículas pseudovirales (PPV), compuestas de la proteína L1 recombinante de diferentes genotipos del virus del papiloma humano (VPH). En la actualidad existen dos tipos de vacunas contra el VPH:</p>		
<p>La vacuna bivalente contiene PPV con proteína L1 de los genotipos 16 y 18 expresadas de manera independiente en células de insectos infectadas con un vector de baculovirus recombinante. y purificadas. Las PPV son adsorbidas en hidróxido de aluminio y formuladas con el adyuvante AS04, compuesto 3-O-desacil-4'-monofosforil de lípido A (MPL) adsorbido en hidróxido de aluminio.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Posterior a su purificación las PPV son formuladas con el adyuvante AS04, compuesto 3-O-desacil-4'-monofosforil de lípido A (MPL) adsorbido en hidróxido de aluminio.</p>		
<p>La vacuna tetravalente contiene PPV con proteína L1 de los genotipos 6, 11, 16 y 18. Las proteínas L1 son expresadas en levaduras (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) de forma independiente, purificadas, ensambladas y para posteriormente ensamblarlas como PPV y finalmente adsorbidas en sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo.</p>		
<p>FABRICACIÓN La producción de la vacuna se basa en el sistema de lote semilla/banco de células. La producción de las vacunas contra VPH se realiza usando procesos Esta producción utiliza procesos que resultan en un productos comparables en calidad con la vacuna que demostró de probada eficacia clínica y seguridad y eficacia en el humano. La pertinencia y seguridad de los sistemas de expresión son aprobadas por la Autoridad Regulatoria Nacional Secretaría a través del registro sanitario del producto. El sistema de lote semilla deberá de contar con estudios de estabilidad que permitan demostrar que los atributos críticos de calidad se mantienen a lo largo del proceso productivo y no afecten la seguridad y eficacia del mismo.</p>		
<p>PREPARACIÓN DE REFERENCIA. Un lote de vacuna que muestre ser efectivo en ensayos</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
clínicos o un lote representativo designado como vacuna de referencia.		
SISTEMA DE EXPRESIÓN. Los bancos celulares y vectores de expresión maestros y de trabajo, empleados para la producción de la vacuna deberán contar con información en relación a su origen, caracterización biológica y molecular, identificación y pureza.		
BIOFÁRMACO		
1.- ANTÍGENO MONOVALENTE PURIFICADO		
<p>Los métodos de control de calidad deben asegurar la segregación de diferentes genotipos de la proteína L1 durante los pasos de fabricación.</p> <p>La purificación de los antígenos debe realizarse con métodos validados. En el caso de la vacuna que utiliza como vector de expresión Baculovirus recombinante, la validación del proceso de producción debe incluir la eliminación de virus adventicios y/o baculovirus recombinantes. Sólo los antígenos monovalentes que cumplan con los siguientes requisitos se podrán utilizar para la preparación del granel final.</p>		
DESCRIPCIÓN. Líquido transparente o ligeramente opalescente.		
PROTEÍNA TOTAL. MPB 0860. Determinar el contenido total de proteína en cada granel del antígeno monovalente purificado.		
IDENTIDAD. Identificar cada granel del antígeno monovalente purificado por ensayos inmunológicos previamente validados por el fabricante, apropiados para el genotipo del antígeno VPH.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>CONTENIDO DE ANTÍGENO. Cumple las especificaciones del fabricante. Determinar la proporción entre el contenido de antígeno y de proteína mediante ensayos inmunológicos previamente validados por el fabricante comparando con la preparación de referencia.</p>		
<p>PUREZA. MPB 0880. Cumple las especificaciones del fabricante. Determinar el grado de pureza de cada granel del antígeno monovalente purificado por métodos tales como electroforesis bajo condiciones reductoras y desnaturalizantes en geles de poliacrilamida-bis-acrilamida teñidos usando colorantes como el azul de Coomassie. Utilizar una inmunodetección en gel para identificar a la proteína L1. Las proteínas no identificadas como L1 son consideradas impurezas. El límite de detección del método es de al menos 1 % de impurezas con relación a la proteína total.</p>		
<p>CONTENIDO DE LA PROTEÍNA L1 INTACTA. Calcular la relación porcentual entre la proteína L1 intacta y los fragmentos de menor peso molecular a partir de los ensayos en geles de poliacrilamida-bis-acrilamida utilizados para determinar la pureza.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos. Utilizar 10 mL del producto.</p>		
<p>PROTEÍNA TOTAL. MPB 0860. Determinar el contenido total de proteína en cada granel del antígeno monovalente purificado.</p>		
<p>CONTENIDO DEL ANTÍGENO. Cumple las especificaciones del fabricante. Determinar la proporción entre el contenido de antígeno y de</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
proteína mediante ensayos inmunológicos previamente validados por el fabricante comparando con la preparación de referencia. Puede omitirse si se realiza en el antígeno monovalente adsorbido.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos. Utilizar 10 mL del producto.		
ESTRUCTURA Y TAMAÑO DE LAS PPV. Determinar el tamaño y la estructura de las PPV por al menos dos de los siguientes métodos validados por el fabricante:		
A. Microscopía electrónica de transmisión. Dispersión dinámica de luz.		
B. Dispersión dinámica de luz. CLAR (MGA 0241).		
C. CLAR (MGA 0241). Microscopía electrónica.		
ADN RESIDUAL. No más de 10 ng en la cantidad de antígeno que constituye una dosis. De acuerdo al método propuesto y validado por el fabricante.		
PROTEÍNAS DEL HOSPEDERO. Cumple las especificaciones del fabricante. De acuerdo al método propuesto y validado por el fabricante.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. Cumple los requisitos.		
IMPUREZAS DERIVADAS DEL PROCESO. Cumple las especificaciones del fabricante. Determinar el contenido de agentes potencialmente peligrosos utilizados durante el proceso de fabricación, de acuerdo con métodos establecidos por el fabricante.		
PRUEBA DE ELIMINACIÓN DE BACULOVIRUS INFECCIOSOS. Cumple las especificaciones del		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
fabricante. Cuando se utilicen baculovirus recombinantes, demostrar su eliminación o inactivación utilizando alguno de los siguientes métodos validados por el fabricante:		
A. Titulación por ensayo en placa o dilución hasta punto final.		
B. Reacción en cadena de polimerasa.		
2.- ANTÍGENO MONOVALENTE ADSORBIDO		
Consiste en el antígeno monovalente purificado adsorbido en un vehículo mineral, como una sal de aluminio, y/o formulado con MPL. Sólo deben utilizarse preparaciones del antígeno monovalente adsorbido que cumplan las especificaciones del antígeno monovalente purificado.		
IDENTIDAD. Identificar cada granel del antígeno monovalente adsorbido con ensayos inmunológicos previamente validados por el fabricante, apropiados para el genotipo de cada antígeno de VPH. CONTENIDO DE ANTÍGENO. Cumple las especificaciones del fabricante. Determinar la proporción entre el contenido de antígeno y de proteína mediante ensayos inmunológicos previamente validados por el fabricante comparando con la preparación de referencia.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos. Utilizar 10 mL del producto.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. Cumple los requisitos. Utilizar un método validado por el fabricante.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>CONCENTRACIÓN DEL VEHÍCULO MINERAL. Cuando aplique. Cumple las especificaciones del fabricante. Utilizar un método validado por el fabricante.</p>		
<p>GRADO DE ADSORCIÓN. Cumple las especificaciones del fabricante. Utilizar un método validado por el fabricante.</p>		
<p>pH. MGA 0701. Cumple las especificaciones del fabricante.</p>		
<p>CONTENIDO DE ANTÍGENO. Cumple las especificaciones del fabricante. Determinar la proporción entre el contenido de antígeno y de proteína mediante ensayos inmunológicos previamente validados por el fabricante comparando con la preparación de referencia.</p>		
<p>3.- ADYUVANTE AS04</p>		
<p>Nota: cuando el MPL es adsorbido antes de adicionarlo a la vacuna, el AS04 debe cumplir los siguientes requisitos:</p>		
<p>GRADO DE ADSORCIÓN DEL MPL. Cumple las especificaciones del fabricante. Determinar el contenido de MPL no adsorbido con un método validado por el fabricante, tal como cromatografía de gases.</p>		
<p>pH. MGA 0701. Cumple las especificaciones del fabricante.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos. <i>Utilizar 10 mL del producto.</i></p>		
<p>GRANEL FINAL</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
Se obtiene a partir de la combinación aséptica de los antígenos monovalentes adsorbidos, los que deben cumplir con las especificaciones listadas.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		
PRESERVATIVO. PRESERVANTE. Si se adiciona, el contenido está entre el 85 y 115 % de lo declarado por el fabricante. Cuantificar por un método validado por el fabricante.		
MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO		
Las muestras de cada lote de vacuna final cumplen con los siguientes requisitos:		
DESCRIPCIÓN. Líquido blanco opalescente que al dejar reposar puede presentar un depósito blanco y sobrenadante incoloro. Al agitar es un líquido libre de partículas extrañas.		
IDENTIDAD. Cada uno de los antígenos presentes en el medicamento biotecnológico son identificados en cada lote por métodos previamente validados por el fabricante. La prueba de potencia puede ser utilizada como prueba de identidad.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		
pH. MGA 0701. Entre 5.7 y 7.0.		
PRESERVATIVO. PRESERVANTE. Si se adiciona, el contenido está entre el 85 y 115 % de lo declarado en el marbete. Determinar por un método validado por el fabricante.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. No más de 5 UI UE de endotoxinas por dosis individual humana. Si el adyuvante impide la determinación en el medicamento biotecnológico,		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
realizar la prueba en el antígeno concentrado purificado.		
ALUMINIO. MGA 0086. No más de 0.6 mg 1.25 mg por dosis, o determinar por un método validado por el fabricante.		
ADYUVANTES. Entre 80 y 120 % del contenido declarado por el fabricante. Determinar mediante métodos validados por el fabricante.		
PROTEÍNA TOTAL. MPB 0860. Cumple las especificaciones del fabricante.		
GRADO DE ADSORCIÓN. Determinar para cada antígeno y para el MPL cuando sea utilizado. Cumple con las especificaciones del fabricante. Cuantificar por un método validado por el fabricante.		
<p>POTENCIA. Cumple las especificaciones del fabricante. Utilizar un método apropiado <i>in vivo</i> o <i>in vitro</i>. Los resultados de la prueba <i>in vitro</i> correlacionan con una prueba <i>in vivo</i>. Si se utiliza una prueba de potencia <i>in vivo</i>, la prueba puede ser aplicada al biofármaco. Comparar con la preparación de referencia.</p> <p>Prueba <i>in vivo</i>. Inocular al menos tres diluciones de la vacuna a evaluar y de la preparación de la vacuna de referencia. Utilizar para cada dilución un grupo de ratones hembras de una cepa determinada, de 6 a 8 semanas de edad. Diluir la vacuna en una solución de cloruro de sodio que contiene el adyuvante de aluminio utilizado en la producción de la vacuna. Inocular cada ratón con 0.5 mL. Tomar una muestra del suero antes y</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>después de la inmunización (en el lapso de 21 a 28 días). Analizar los sueros individuales por un método inmunoquímico para la determinación de anticuerpos neutralizantes específicos contra cada genotipo de VPH.</p> <p>La prueba es válida si:</p> <ul style="list-style-type: none"> -La DE₅₀ de la vacuna evaluada y la de la referencia están entre la menor y la mayor dosis administrada a los animales. -El análisis estadístico no muestra desviación significativa de la linealidad o el paralelismo. -Los límites de confianza ($P = 0.95$) están dentro de los límites aprobados para el producto en particular. 		
<p>Prueba <i>in vitro</i>. Para cada genotipo, la potencia cumple las especificaciones del fabricante. Utilizar un ensayo inmunológico para cada genotipo de antígeno, comparando la vacuna evaluada con la de referencia. Los ensayos utilizan anticuerpos monoclonales para epítomos en la proteína L1 que inducen protección. Analizar varias diluciones de la vacuna evaluada y de la de referencia y utilizar un modelo apropiado para analizar los datos.</p>		
<p>VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981. Cumple los requisitos.</p>		
<p>INOCUIDAD. MPB 0680. Cumple los requisitos.</p>		
<p>CONSERVACIÓN. Entre 2 y 8 °C. Evitar la congelación.</p>		

*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.