



## Estrategia regulatoria del desarrollo de Quimi-Hib<sup>®</sup>, vacuna conjugada semisintética contra *Haemophilus influenzae* tipo b

### Regulatory strategy for development of Quimi-Hib<sup>®</sup>, a semisynthetic conjugate vaccine against *Haemophilus influenzae* type b

Arlene Rodríguez Silva<sup>1\*</sup> , Eugenio Hardy Rando<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [arlene.rodriguez@cigb.edu.cu](mailto:arlene.rodriguez@cigb.edu.cu)

#### Cómo citar este artículo

Rodríguez Silva A, Hardy Rando E: Estrategia regulatoria del desarrollo de Quimi-Hib<sup>®</sup>, vacuna conjugada semisintética contra *Haemophilus influenzae* tipo b. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado ]; Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5119>

Recibido: 18 de noviembre de 2022

Aprobado: 27 de diciembre de 2022

#### RESUMEN

**Introducción:** Quimi-Hib<sup>®</sup>, una vacuna cubana obtenida por síntesis química y única en el mundo, requirió una estrategia regulatoria específica, porque no hay guía con las pautas requeridas para su producción y control.

**Objetivo:** Caracterizar la estrategia regulatoria de la etapa precomercialización de Quimi-Hib<sup>®</sup> en Cuba.

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo-retrospectivo de requisitos para el registro sanitario de la vacuna cubana. Se establecieron siete pasos estratégicos para abarcar los estándares reguladores vigentes y futuros, con base en opiniones de expertos para la adopción de decisiones. El punto de partida fue la guía de la OMS, aplicable a vacunas anti-Hib de origen natural.

**Resultados:** La estrategia regulatoria se desarrolló a partir de las 15 recomendaciones de esta guía, 11 de ellas se extrapolaron a la vacuna cubana y cuatro no, pero se consideraron sus fundamentos para desarrollar cuatro requerimientos aplicables a la vacuna semisintética. Se adicionaron otros seis, tres a solicitud de la Autoridad Reguladora Nacional de Cuba y tres obtenidos de la literatura relevante disponible. Estos 21 requerimientos completan el paquete regulador, resultado de la estrategia desarrollada para esta vacuna y la posterior aprobación de su registro sanitario y comercialización.

**Conclusiones:** La estrategia regulatoria desarrollada en este trabajo permitió definir un conjunto de recomendaciones que suple la carencia de regulaciones internacionales y contribuyó a la obtención segura del registro sanitario de la vacuna Quimi-Hib. que podría generalizarse a otras vacunas con características similares.

#### Palabras Claves:

Estrategia regulatoria, vacunas, Hib, oligosacáridos sintéticos, Quimi-Hib<sup>®</sup>, registro sanitario.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Quimi-Hib<sup>®</sup>, a Cuban vaccine obtained by chemical synthesis and unique in the world, required its own regulatory strategy because there is no guideline on the requirements for its production and control.

**Objective:** To characterize the regulatory strategy of the pre-launch phase of Quimi-Hib<sup>®</sup> in Cuba.

**Material and Methods:** Descriptive-retrospective study of the requirements for the approval of the Cuban vaccine. Seven strategic steps were established to cover current and future regulatory standards based on expert advice for decision making. The starting point was the WHO's guideline, which applies to anti-Hib vaccines of natural origin.

**Results:** The regulatory strategy was developed based on the 15 recommendations of the aforementioned guideline, 11 of which were extrapolated to the Cuban vaccine and four of which were not, but served as the basis for the development of four requirements with similar rationale that apply to the semisynthetic vaccine.

Six additional requirements were added, three of which were requested from the Cuba's National Regulatory Authority and three of which were obtained from the available relevant literature. These 21 requirements complete the regulatory package, the result of the strategy developed for this vaccine and the subsequent approval for marketing authorization and commercialization.

**Conclusions:** The regulatory strategy compensates for the lack of specific guidelines for synthetic *Haemophilus influenzae* type b vaccines and thus contributed to the approval of the first vaccine of this type. The regulatory strategy is flexible because it includes update requirements throughout the vaccine life cycle, and expert consensus was considered in its development.

#### Keywords:

Regulatory strategy, vaccines, Hib, synthetic oligosaccharides, Quimi-Hib<sup>®</sup>, marketing authorization.



## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1998 insiste en la necesidad de introducir las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) en los programas nacionales de inmunización, dada su efectividad en la prevención de las enfermedades causadas por Hib.<sup>(1)</sup> En 2000, la OMS actualizó las recomendaciones para la producción y control de estas vacunas<sup>(2)</sup> compuestas por el polisacárido fosfato de polirribosil ribitol (PRP) aislado de la cápsula de Hib, conocido como PRP capsular (PRPc) conjugado con proteínas portadoras como la anatoxina tetánica.<sup>(3)</sup>

En Cuba se introdujo en 1999 la vacuna Vaxem™ Hib (Chiron, Italia) y se registró en 2003 la vacuna cubana Quimi-Hib® (CIGB, Cuba), la primera vacuna anti-Hib del mundo basada en el uso de oligosacáridos de origen sintético, conocidos como PRP sintético (PRPs).<sup>(4)</sup>

Es notorio que hasta hoy no se cuenta con una guía para las vacunas anti-Hib basadas en PRPs, razón que conllevó a realizar este trabajo con el **objetivo** de caracterizar la estrategia regulatoria de la etapa precomercialización de Quimi-Hib® en Cuba.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio descriptivo y retrospectivo de requisitos para el registro sanitario de Quimi-Hib®. Para esto se estableció una estrategia regulatoria para el desarrollo de la vacuna cubana a lo largo de su ciclo de vida, con base en opiniones de expertos para la adopción de decisiones. El punto de partida fue la guía de la OMS para vacunas conjugadas anti-Hib basadas en el PRPc.<sup>(2)</sup>

A continuación, se muestran los pasos de esta estrategia:

- Paso 1. Utilizar la guía de la OMS como documento de partida: La guía titulada *Recommendations for the production and control of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines*<sup>(2)</sup> con alcance a las vacunas con PRPc fue el punto de inicio de la estrategia regulatoria para el desarrollo hasta el registro sanitario de Quimi-Hib®.
- Paso 2. Identificar recomendaciones para producción y control de las vacunas basadas en el PRPc: Las recomendaciones en la guía mencionada en el Paso 1 están redactadas de manera descriptiva, diseminadas a lo largo del documento y algunas se reiteran. Por esta razón, se agruparon en los diferentes temas que tratan y se redactaron en forma de indicación para este trabajo de captación de todos los requerimientos o pautas. Esto permitió organizarlas y visualizar con mayor claridad el estándar internacional para la producción y control de las vacunas con el polisacárido de origen natural.
- Paso 3. Clasificar las recomendaciones, según su aplicabilidad al candidato vacunal basado en PRPs: La clasificación se llevó a cabo por parte del grupo de expertos encargados del desarrollo de la vacuna y a partir de analizar la fundamentación de cada recomendación de la OMS. Para ello se realizaron varias sesiones de trabajo de mesa dirigidas a entender por qué la OMS estableció cada recomendación identificada en el Paso 2. Con el resultado del análisis se evaluó la factibilidad de aplicar la recomendación en análisis, a una vacuna donde el polisacárido no fuera de origen natural, sino sintético, como es el caso de Quimi-Hib®. El grupo de expertos estuvo constituido por las entidades institucionales participantes, entre ellas el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) como la coordinadora del desarrollo del producto (Titular del Registro Sanitario y a cargo de las etapas de conjugación y control de calidad), el Laboratorio de Antígenos Sintéticos de la Universidad de La Habana, como responsable del desarrollo científico del proyecto (a cargo de la síntesis del PRP procesado y control de calidad), el Instituto Finlay de Vacunas (a cargo de la producción y control de la anatoxina tetánica), el Centro Nacional de Biopreparados (a cargo de la formulación, llenado, envase y control de calidad de la vacuna) y el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, responsable del desarrollo clínico del candidato vacunal.

En consecuencia, el capital humano responsable de llevar a cabo el desarrollo del producto estuvo organizado por expertos de las instituciones correspondientes, designados como líder de producto, líder de proyecto, responsables del producto de cada una de las instituciones fabricantes de la vacuna y la institución que llevó a cabo la investigación clínica, así como por los responsables del producto en cada una de las áreas de las instituciones que participaron en su desarrollo, para un total de 30 miembros como mínimo. Para temas puntuales, el análisis se extendió a investigadores y especialistas con experiencia en el desarrollo de vacunas de las diferentes instituciones. Los criterios para dar solución a cada interrogante se analizaron en las reuniones periódicas (semanales) del equipo de trabajo y las decisiones se acordaron en ese espacio de discusión, lo cual permitió el intercambio y seguimiento sistemático a los temas en curso.

- Paso 3a. Recomendaciones no específicas (NE) (primer grupo): Son las que además de estar establecidas por la OMS para las vacunas con el PRPc, aplican para vacunas con el PRPs. No dependen de la naturaleza del PRP.
- Paso 3b. Recomendaciones específicas para PRPc (EPC) (segundo grupo): Son las que están establecidas por la OMS para vacunas con el PRPc y no aplican para las vacunas con el PRPs. Están relacionadas específicamente con el origen natural del polisacárido.
- Paso 4. Adecuar segundo grupo para su aplicación en vacunas con PRPs: Sobre la base de la fundamentación de las recomendaciones del segundo grupo (paso 3), se formuló una recomendación en caso de aplicarse, de manera que fuera aplicable a vacunas con el PRPs. Este análisis se llevó a cabo con el criterio de los miembros del equipo de trabajo, como se describió en el Paso 3.
- Paso 4a. Recomendaciones específicas para PRPs (tercer grupo): No están descritas en la guía de la OMS y son

- para su aplicación específica en vacunas con PRPs.
- Paso 5. Revisar bases de datos, patentes de PRPs y regulaciones aplicables a productos sintéticos: Para completar las recomendaciones específicas para PRPs (del Paso 4a) se revisaron las fuentes públicas en busca de regulaciones aplicables a la síntesis de oligosacáridos y la síntesis de medicamentos en general. Los resultados de la revisión se presentaron en el equipo de trabajo.
- Paso 6. Identificar aspectos a considerar para desarrollar vacunas con PRPs: Los resultados del Paso 5, se debatieron en el equipo de trabajo y se analizó la implementación de los aspectos identificados. De esta manera se llegó a un consenso sobre cuáles serían los aspectos a considerar para incluirse como recomendación.
- Paso 4a. Recomendaciones específicas para PRPs (tercer grupo): Destinado a incrementar y actualizar de manera periódica el tercer grupo de recomendaciones, en función de los resultados del paso 6 (se presenta aquí de nuevo un Paso 4a porque los pasos 4 y 6 aportan el mismo tipo de recomendación).
- Paso 7. Consultar al CECMED la estrategia regulatoria y las nuevas pautas desarrolladas: Una vez concluido el Paso 6, se consultó con la Autoridad Reguladora Nacional (ARN), el Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), para consensuar los estándares propuestos y su criterio de aceptación o no, así como sus recomendaciones.
- Paso 7a. Recomendaciones adicionales (cuarto grupo): Son recomendaciones no descritas en la guía de la OMS, al igual que las del tercer grupo. Surgieron por recomendación de expertos externos al equipo de trabajo involucrado en el desarrollo de la vacuna.

Se muestra el diagrama de flujo de la estrategia regulatoria aplicada a Quimi-Hib®. (Figura 1).

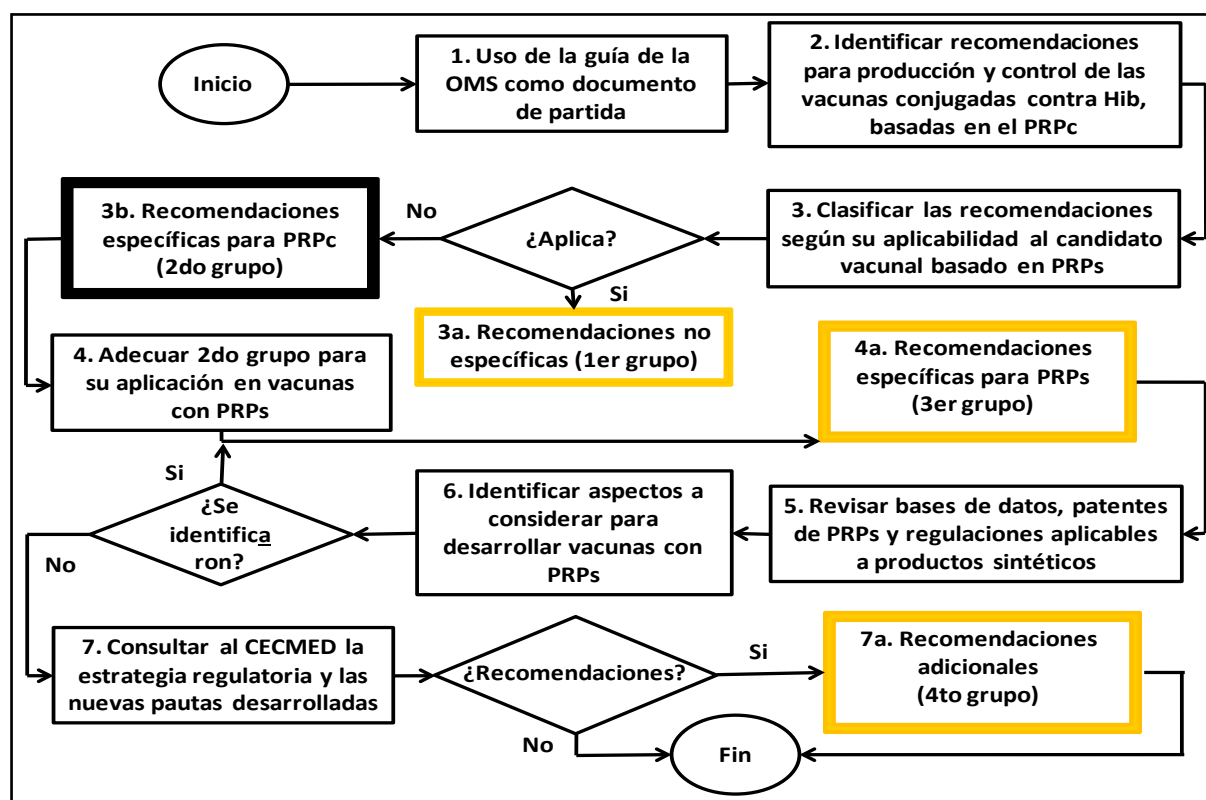


Figura 1. Diagrama de flujo de la estrategia regulatoria aplicada a Quimi-Hib®.

PRPc: polisacárido aislado de la cápsula de Hib; PRPs: oligosacáridos sintéticos del polisacárido de la cápsula Hib.

\*Los recuadros en amarillo representan las recomendaciones a obtener

## RESULTADOS

Para la producción y control de vacunas conjugadas contra Hib, basadas en el PRPc, se identificaron 15 recomendaciones de la guía vigente de la OMS para estas vacunas.<sup>(2)</sup> Se relaciona el contenido general de estas 15 recomendaciones, la fundamentación de cada una y su clasificación a partir del consenso en el equipo de trabajo. (Tabla 1).

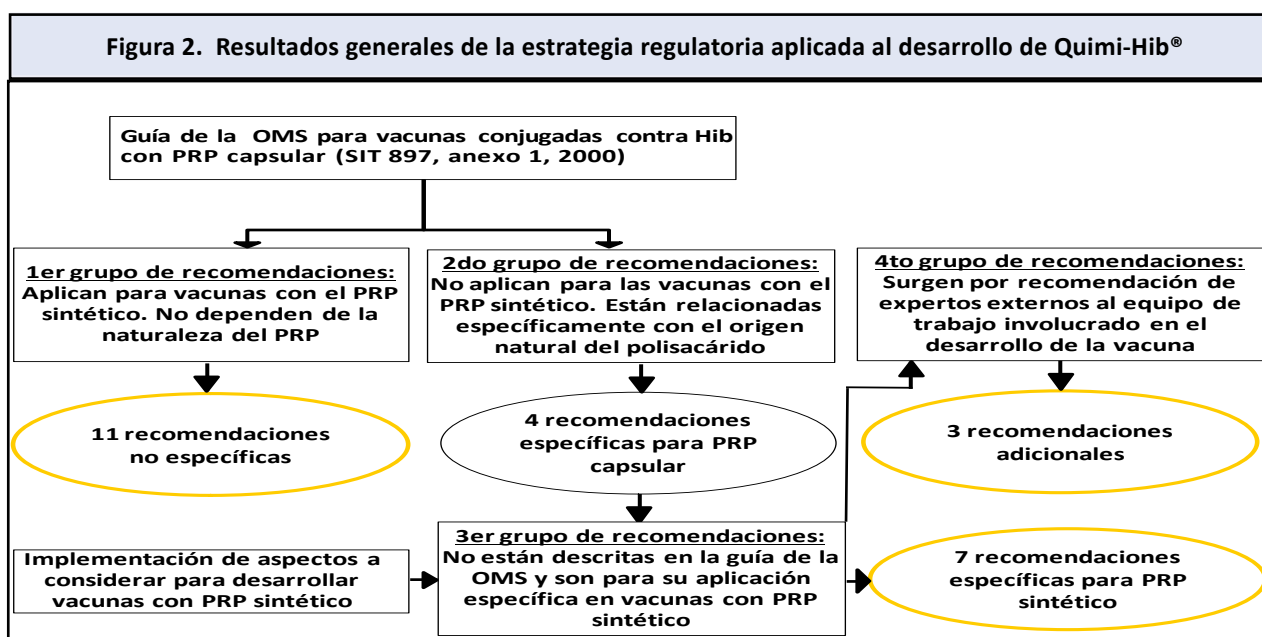
Tabla 1 - Recomendaciones de la OMS para vacunas basadas en el PRP capsular

No.	Recomendación de la OMS	Fundamentación	Clasif
1.	Considerar datos de las vacunas comerciales	Hay extensa experiencia con el uso de estas vacunas.	NE
2.	Aplicar definiciones para Nombre: Vacuna conjugada contra Hib; Descripción: Preparación de polisacárido capsular de Hib unido de forma covalente a una proteína portadora	La definición de las vacunas anti-Hib se debe delimitar ya que hoy son conjugadas y hay seis serotipos de cepas de Hib según composición química del polisacárido de la cápsula.	EPC
3.	Aplicar los términos Lote de siembra maestro; Lote de siembra de trabajo; Cosecha individual; Polisacárido purificado; Polisacárido procesado; Portador; Conjugado a granel; Granel final y Lote final	Los términos deben armonizarse para que fabricantes y ARN, identifiquen de la misma manera los materiales de partida, los productos intermediarios y el producto terminado, lo cual armoniza el proceso de producción de estas vacunas.	EPC
4.	Controlar proceso de obtención del polisacárido purificado a nivel de cepa de Hib, sistema de lote de siembra, medios de cultivo, control de pureza bacteriana, recomendaciones para pasos de purificación, trabajo en las condiciones y contención adecuada	La consistencia de la producción y la seguridad de la vacuna, se garantizan desde el control en los materiales de partida, la pureza bacteriana, los pasos de purificación y las condiciones de contención adecuada. El polisacárido proviene de Hib que es un patógeno clase 2 y su manejo requiere el nivel de contención establecido.	EPC
5.	Controlar polisacárido purificado por: 5.1. Identidad; 5.2. Distribución del tamaño molecular; 5.3. Contenido de humedad; 5.4. Composición del polisacárido (ribosa y fósforo); 5.5. Proteínas y ácido desoxirribonucleico (ADN) del hospedero; 5.6. Endotoxina	5.1. Confirma que se ha purificado el polisacárido que se desea; 5.2. Es una medida de la consistencia del proceso de fabricación; 5.3. Los polisacáridos tienen alto peso molecular, son muy higroscópicos y pueden contener más de 50 % de humedad asociada; 5.4. Es una medida de la consistencia del proceso de fabricación; 5.5. Confirma si el proceso de purificación elimina impurezas provenientes del cultivo de bacterias inicial; 5.6. Las endotoxinas provocan reacciones febriles y el producto está destinado a lactantes sanos.	EPC
6.	Controlar polisacárido procesado por: 6.1. Número de grupos funcionales introducidos por unidad de polisacárido; 6.2. Distribución del tamaño molecular	6.1 El polisacárido procesado puede sufrir de polimerización antes o durante la modificación química; 6.2. Es una medida de la consistencia del proceso de fabricación.	NE
7.	Controlar proteína portadora por: 7.1. Los microorganismos y medios de cultivo; 7.2. La caracterización y pureza; 7.3. Procesamiento de la proteína	Es una medida de la consistencia de la producción y tiene un impacto en la seguridad de la vacuna. Las proteínas portadoras utilizadas se obtienen de microorganismos patógenos y en dos de los casos, se obtienen como toxina que se somete a un proceso de detoxificación.	NE
8.	Controlar proceso de conjugación una vez que la inmunogenicidad del conjugado ha sido demostrada, por análisis de su avance y validación (los grupos funcionales reactivos no están al final del proceso)	Es una medida de la consistencia de la producción y tiene un impacto en la seguridad de la vacuna.	NE
9.	Controlar conjugado a granel por Reactivos residuales; Marcadores de conjugación; Grupos funcionales; Contenido de PRP; PRP conjugado y libre; Contenido de proteína; Relación PRP:proteína; Distribución del tamaño molecular; Esterilidad; Toxicidad específica de la proteína portadora	Es una medida de la consistencia de la producción, tiene un impacto en la seguridad de la vacuna y es una garantía de la respuesta inmune necesaria. Puede estudiarse la estabilidad fisicoquímica durante el almacenamiento. Se obtiene el dato para formular y obtener el granel final.	NE

Tabla 1 - Recomendaciones de la OMS para vacunas basadas en el PRP capsular			
No.	Recomendación de la OMS	Fundamentación	Clasif
10.	Preparar granel final por mezcla de excipientes con una cantidad conveniente del Conjugado a granel	La operación genera la vacuna a granel y esto debe realizarse de la misma manera.	NE
11.	Controlar granel final por esterilidad	Debe tenerse certeza de la condición de estéril del producto a llenar.	NE
12.	Controlar producto final por Identidad; Esterilidad; Humedad residual; Contenido de PRP, de pirógenos; de adyuvante; de preservativo; Seguridad general; pH; Inspección del envase final	Es una medida de la consistencia de la producción y tiene un impacto en la seguridad de la vacuna. Da evidencia de la capacidad antigénica del polisacárido conjugado, la hermeticidad del material de envase, confirma la dosis y su composición.	NE
13.	Cumplir las buenas prácticas de producción	Esto garantiza la calidad del producto, la protección de los trabajadores y el medio ambiente.	NE
14.	Demostrar estabilidad de vacuna y definir condiciones de almacenamiento y fecha de vencimiento	El resultado de estabilidad define el período de validez de la vacuna en las condiciones exigidas.	NE
15.	Evaluar inmunogenicidad de la vacuna	En animales, debe demostrarse capacidad de inducir respuesta inmune dependiente de células T. En seres humanos, la inmunogenicidad del PRP conjugado garantiza tener datos de lotes usados en clínica, determinar eficacia con base a correlatos de protección y datos que permiten caracterizar la respuesta inducida; la inmunogenicidad de la proteína asegura no interferencia con la inmunidad para la proteína portadora si es parte de otras vacunas.	NE

Clasif: Clasificación; NE: Recomendación no específica (no dependen de la naturaleza del PRP); EPC: Recomendación específica para PRPc (están relacionadas con el origen natural del polisacárido).

De las 15 recomendaciones identificadas, 11 se clasificaron como no específicas y cuatro como específicas para PRPc. El análisis para la modificación de las cuatro recomendaciones específicas para PRPc, así como el trabajo de revisión bibliográfica e intercambio realizado dentro del equipo de trabajo, generó siete recomendaciones específicas para PRPs. El CECMED hizo solicitudes de información donde tres de ellas se reconocieron como recomendaciones adicionales para en total tener 10 nuevas recomendaciones. (Fig. 2 y Tabla 2).



Los semicírculos en amarillo representan las recomendaciones obtenidas.

Tabla 2 - Recomendaciones establecidas para vacunas basadas en el PRP sintético		
No.	Origen	Recomendaciones no descritas por la OMS
Recomendaciones específicas para PRPs		
1.	Adecuación de EPC No. 2	Aplicar definiciones para Descripción: Preparación de oligosacáridos de origen sintético, unido de forma covalente a una proteína portadora
2.	Adecuación de EPC No. 3	Aplicar los términos Derivado de ribitol; Peraceta-to de ribosa; Producto intermediario; PRP procesado (PRPs); Portador; Conjugado a granel; Granel final; Lote final
3.	Adecuación de EPC No. 4	Controlar, mediante especificaciones, el proceso de obtención del PRPs a nivel de los materiales de partida; las materias primas; los productos de la síntesis de cada paso, los productos intermediarios y la eliminación de impurezas (derivadas de la síntesis y reactivos y disolventes residuales)
4.	Adecuación de EPC No. 5	Controlar, mediante especificaciones, la calidad del PRP procesado (PRPs) por: 1. Identidad; 2. Grado de polimerización y activación; 3. Composición del PRP procesado (ribosa y fósforo), 4. Impureza y 5. Endotoxina
5.	Análisis de aspectos a considerar para vacunas con PRP sintético	Controlar, mediante especificaciones, los disolventes clase 1, 2 y 3 utilizados en las reacciones de síntesis química
6.		Controlar, mediante especificaciones, las propiedades estructurales y antigénicas de los oligosacáridos de origen sintético obtenidos al final de la etapa de desarrollo del proceso de síntesis
7.		Controlar los elementos de seguridad de los estudios de toxicología en animales
Recomendaciones adicionales		
8.	Solicitada por el CECMED	Control, mediante procedimientos, para el manejo de los materiales residuales sólidos y líquidos, de los procesos tecnológicos y los lavados de la cristalería y el equipamiento
9.		Aplicar clasificación según sistema anatómico, terapéutico, químico
10.		Controlar que el programa de desarrollo clínico garantice la seguridad y protección de los niños lactantes

EPC: Recomendación específica para PRPs (el número está referido al de la Tabla 1)

Las guías revisadas que contribuyen al desarrollo de Quimi-Hib<sup>®</sup>, además de la utilizada como punto de partida, son la Q3C sobre los disolventes clase 1, 2 y 3, con un proceso de actualización;<sup>(5)</sup> la de vacunas de péptidos sintéticos con la caracterización de las propiedades estructurales y antigénicas<sup>(6)</sup> y la guía con los requisitos para la evaluación de la toxicidad en animales, también con ediciones posteriores.<sup>(7)</sup>

## DISCUSIÓN

Quimi-Hib<sup>®</sup> es un nuevo tipo de vacuna conjugada contra Hib basada en el PRPs.<sup>(8,9)</sup> Su desarrollo persigue la reducción del costo de producción, complejidad tecnológica, riesgo en la producción, calidad de la vacuna y disponibilidad de una vacuna nacional para uso en la población cubana y de otros países. Para esto se requiere de una estrategia regulatoria propia, porque las vacunas con oligosacáridos sintéticos, no cuentan con una guía, de alcance internacional, con los estándares requeridos para su producción y control.

Una estrategia regulatoria puede definirse como una evaluación, basada en la ciencia, de las opciones de desarrollo de un producto, las consideraciones claves y el resultado regulatorio probable.<sup>(10)</sup> En consonancia con esta definición, la estrategia regulatoria establecida (Figura 1), parte de una guía de la OMS.<sup>(2)</sup> Esta organización tiene entre sus funciones, establecer las normas internacionales para las vacunas,<sup>(11)</sup> actividad a cargo del Comité de Expertos de la OMS en patrones biológicos que publica dichas normas reglamentarias en la Serie de Informes Técnicos.<sup>(12)</sup> Entre los documentos emitidos por la OMS, se seleccionó la guía vigente y específica para la producción y control de las vacunas conjugadas contra Hib de origen natural (Figura 2), a partir de la cual se ejecutaron los próximos pasos de la estrategia regulatoria.

Una vez definida la guía, se revisó su alcance y la aplicabilidad en el desarrollo de la novedosa vacuna cubana de origen sintético. Estos pasos permitieron identificar un primer grupo de recomendaciones aplicables, que fueron la mayoría (11 de 15) y un segundo grupo minoritario que no aplicaron (4 de 15). (Figura 2).

La estrategia regulatoria aplicada implicó la participación de un equipo interdisciplinario de expertos para la adopción de decisiones, cuestión que coincide con el papel que se le atribuye a los expertos tanto en la implementación, como en la orientación para poner en práctica una estrategia regulatoria determinada.<sup>(10,13)</sup>

La estrategia regulatoria adecuó el segundo grupo de recomendaciones para su aplicación en la vacuna con PRPs, a partir de preservar la fundamentación de la recomendación que no aplica (Figura 1, paso 4).

Este paso significa mantener y cumplir el estándar de la OMS para vacunas conjugadas contra Hib. Con este tercer grupo de recomendaciones (Figura 2), se completaron las 15 pautas de la OMS para considerar en el desarrollo de la nueva vacuna anti-Hib con PRPs, tal y como identifica y recomienda esta organización para vacunas anti-Hib con PRPc. Se muestra a continuación, un análisis a modo de ejemplo, del control, mediante especificaciones, de la calidad del PRPs en la adecuación de la recomendación específica para PRPc No.5. (Tabla 2):

- El PRPs no requiere un ensayo de humedad para ajustar los valores de las pruebas de composición y de impurezas al peso seco del oligosacárido, según se indica para PRPc<sup>(2)</sup>. Esto guarda relación con la alta higroscopicidad y peso molecular del PRPc de 1,2x10<sup>6</sup> Da.<sup>(14)</sup> En contraste, el del PRPs con peso molecular entre 1000-10000 Da, está desprovisto de la mencionada higroscopicidad y además se pudo comprobar que los lotes de PRPs analizados cumplen con las especificaciones de composición (Ribosa > 32 % y Fósforo entre 6,8 % y 9 %),<sup>(2)</sup> lo que confirma que no es necesario determinar la humedad residual para ajustar estos valores;
- No requiere los ensayos de determinación de proteínas y ADN del hospedero dado por su origen sintético. A partir de la fundamentación de estos ensayos, se establece la especificación de determinación de impurezas, para evaluar en cada lote de PRPs, la presencia de disolventes y reactivos residuales. Esto debe realizarse acorde a las guías sobre impurezas.<sup>(5)</sup> El ensayo de endotoxina que por iguales razones no es relevante, se implementa no obstante, como garantía de seguridad del producto que forma parte de una vacuna para uso pediátrico;
- Establece los ensayos de identidad y composición como recomienda la OMS;<sup>(2)</sup>
- Establece la especificación de Grado de polimerización y activación, para definir por RMN1H (ya establecido en el ensayo de Identidad), cuántas unidades repetitivas promedio existen por cada molécula de PRPs. Esto está íntimamente relacionado con su masa molecular que es el dato que se obtiene con el ensayo de distribución del tamaño molecular que recomienda la OMS con uso de la cromatografía de filtración en gel o de exclusión molecular. La resolución de estas cromatografías puede ser baja en la zona de pesos moleculares del PRPs.

A partir de la novedad de la vacuna,<sup>(3)</sup> se establecen los pasos 5 y 6 para la estrategia regulatoria (Figura 1). Las recomendaciones del tercer grupo, establecidas con estos pasos, tienen por tanto dos orígenes, la adecuación de las recomendaciones del segundo grupo y la revisión bibliográfica (Figura 2).

Los pasos 5 y 6 de la estrategia regulatoria son un espacio de análisis que puede ser cíclico. Esto permite mantener actualizadas las recomendaciones específicas para PRPs a lo largo del ciclo de vida de la vacuna, hasta tanto se emita por la OMS, la guía con alcance a las vacunas anti-Hib semisintéticas.

Una actualización para recomendaciones específicas para PRPs aparece en una publicación reciente,<sup>(15)</sup> con los resultados sobre la alineación de Quimi-Hib<sup>®</sup> con el marco regulador de la OMS vigente y aplicable a ella.

A partir de la estrategia regulatoria establecida, se llevó a cabo el desarrollo de Quimi-Hib<sup>®</sup>, que desde su registro sanitario en 2003 a la fecha, ha tenido un uso seguro y eficaz durante más de 15 años, con alta cobertura de vacunación nacional.<sup>(19)</sup> Estos datos respaldan el valor de la estrategia regulatoria desarrollada y la validez de las recomendaciones que en ese desarrollo se formularon e implementaron, por lo que consideramos es de utilidad para desarrolladores/ productores/ evaluadores de estas vacunas.

El Dr. Terris, notable epidemiólogo norteamericano y líder internacional en el campo de la salud pública, conceptualizó en 1988 que la salud pública es la ciencia y el arte de prevenir las dolencias y las discapacidades, prolongar la vida y fomentar la salud y la eficiencia física y mental, mediante esfuerzos organizados de la comunidad para sanear el medio ambiente, controlar las enfermedades infecciosas y no infecciosas (...) así como desarrollar la maquinaria social que le asegure a cada miembro de la comunidad un nivel de vida adecuado para el mantenimiento de la salud.<sup>(20)</sup>

En este sentido, la vacuna cubana Quimi-Hib® se inserta dentro de una de las funciones esenciales de la salud pública, la prevención de las enfermedades.

En la estrategia regulatoria, hay también un espacio de análisis para opiniones externas a la del equipo de trabajo involucrado en el desarrollo de la nueva vacuna. Para Quimi-Hib® es la consulta con el CECMED por ser la primera ARN que evalúa la vacuna (Figura 1, Paso 7) y quién la aprueba para comercialización. Es posible no obstante, involucrar a otras entidades reguladoras, expertos en la materia, pacientes, entre otros, según momento del ciclo de vida en que se encuentre la vacuna. El cuarto grupo de recomendaciones (Figura 2) debe obtenerse cuanto antes, para disponer de mayor tiempo para cumplir el requisito que se exige. Esto garantiza poder prever el mayor número de recomendaciones para el desarrollo de la nueva vacuna cubana.

En otras estrategias regulatorias se procede de manera similar. Por ejemplo, en Chile para desarrollar un marco regulatorio de seguridad del hidrógeno como energético,<sup>(16)</sup> la estrategia regulatoria tiene siete etapas y esto coincide con los siete pasos de la estrategia regulatoria para el desarrollo de Quimi-Hib®. Lo destacable es que en temas tan distantes como los que aborda cada una, ambas incluyen un diagnóstico de lo disponible para trabajar, revisión de la información pública disponible, trabajo en equipo, consultas con externos al equipo de trabajo y un documento final con la propuesta para darle seguimiento. Otro ejemplo, es el de las estrategias regulatorias establecidas en este caso por las autoridades sanitarias de EE.UU (FDA) y Europa (EMA), para el desarrollo de productos específicos, con una participación más activa de estas autoridades.<sup>(17,18)</sup>

En un análisis global de la estrategia regulatoria, a las 11 recomendaciones de la OMS que nombramos recomendaciones no específicas (Tabla 1), se suman otras 10 que nombramos recomendaciones específicas para PRPs (Tabla 2). El paquete regulador diseñado para Quimi-Hib® en Cuba incluye por tanto 21 requisitos. Estos últimos suman elementos positivos para el desarrollo de la nueva vacuna para y su reconocimiento como vacuna conjugada contra Hib (Tabla 2, filas 1, 2, 9), elementos de trascendencia para la calidad de la misma (Tabla 2, filas 3, 4, 5), elementos relevantes dentro de la caracterización del PRP obtenido (Tabla 2, fila 6), elementos relacionadas con el cuidado del medio ambiente (Tabla 2, fila 8) y a la protección de las poblaciones vulnerables que participan en estudios clínicos (Tabla 2, filas 7, 10).

## CONCLUSIONES

La estrategia regulatoria desarrollada en este trabajo permitió definir un conjunto de recomendaciones que suple la carencia de regulaciones internacionales y contribuyó a la obtención segura del registro sanitario de la vacuna Quimi-Hib® que podría generalizarse a otras vacunas con características similares.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper - September 2013. Weekly Epidemiol Record [Internet]. 2013 [Citado 20/05/2022];88(39):413-28. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/242126>
2. World Health Organization. Recommendations for the production and control of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. Technical Report Series, No. 897 annex [Internet]. Geneva: WHO; 2000 [Citado 20/05/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/hib-conjugate-vaccines-annex-1-trs-no-897>
3. Vera C. Synthesis of *Haemophilus influenzae* type a oligosaccharides for vaccine development [Tesis Maestría]. Milán: Universidad de Milán; 2020 [Citado 24/08/2022]. Disponible en: [http://memoria.depositolegale.it/\\*/http://hdl.handle.net/2434/809196](http://memoria.depositolegale.it/*/http://hdl.handle.net/2434/809196)
4. Verez VG, Roy R. Oligosacáridos derivados de ribosa-ribitol-fosfato y vacunas que los contienen [Internet]. Patente WIPO(PCT) WO2001016146A1; 2001 [Citado 24/08/2022]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/WO2001016146A1/es>
5. ICH\_Harmonized Tripartite Guideline. Q3C(R8) Impurities: guideline for residual solvents [Internet]. Ginebra: ICH; 2021 [Citado 20/05/2022]. Disponible en: <https://www.ich.org>
6. World Health Organization. Guidelines for the production and quality control of synthetic peptide vaccines. Technical Report Series, No. 889 annex 1 [Internet]. Geneva: WHO; 1999 [Citado 20/05/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m>



7. CECMED. Regulación M 83-15 Requisitos para el registro sanitario de productos biológicos de uso humano [Internet]. La Habana: MINSAP; 2015 [Citado 20/05/2022]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu>
8. Zarei AE, Almehdar HA, Redwan EM. Hib Vaccines: Past, Present, and Future Perspectives. J Immunol Res [Internet]. 2016. [Citado 24/08/2022];2016:[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7203587>
9. Vérez Bencomo V. Vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b a partir de un antígeno sintético. En: Rojas Ochoa F. Vacunas. Cuba 1958-2008 [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011. pp.138-42.
10. Walker C, Soulis T. Global Regulatory Strategy. En: Global Pharmaceutical and Biologics Regulatory Strategy. 2 ed [Internet]. EE.UU: Regulatory Affairs Professionals Society; 2020 [Citado 30/09/2022]. Disponible en: <https://www.raps.org>
11. World Health Organization. History of WHO [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [Citado 20/05/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/about/who-we-are/history>
12. World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [Citado 20/05/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-biological-standardization>
13. Myers C, Pelletier M, CRB group. Behind every rapid response is a strong regulatory strategy [Internet]. Atlanta: Crbgroup; 2022 [Citado 30/09/2022]. Disponible en: <https://www.crbgroup.com>
14. Abdelhameed AS, Adams GG, Morris GA, Almutairi FM, Duvivier P, Conrath K, et al. A glycoconjugate of *Haemophilus influenzae* Type b capsular polysaccharide with tetanus toxoid protein: hydrodynamic properties mainly influenced by the carbohydrate. Sci Rep [Internet]. 2016;6:22208. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/srep22208>
15. Rodríguez A, Sánchez CA, Hardy E. Reglamentación para vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* de tipo b, basadas en oligosacáridos sintéticos. Rev Cubana Far [Internet]. 2022 [Citado 19/07/2022];55(2):e838. Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/838>
16. Lillo P, Rivera JD, Caro R. Proposición de estrategia regulatoria del hidrógeno para Chile [Internet]. Chile: Centro de Energía de la Pontificia Universidad Católica de Chile; 2020. [Citado 24/08/2022]. Disponible en: <https://4echile.cl/wp-content/uploads/2020/05/Estrategia-regulacion-nacional-H2.pdf>
17. FDA. Guidance for Industry and Review Staff. Target Product Profile - A Strategic Development Process Tool [Internet]. EE UU: FDA; 2007 [Citado 24/08/2022]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
18. European Medicines Agency. PRIME: Priority Medicines [Internet]. Amsterdam: EMA; 2020 [Citado 24/08/2022]. Disponible en: <https://www.ema.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
19. López L, Egües LI, Pérez A, Galindo BM, Galindo, MA, Resik, S, et al. Experiencia cubana en inmunización, 1962–2016. Revista Panamericana de Salud Pública [Internet]. 2018;42:e34. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.34>
20. Rojas, F. Salud y Salud Pública: Conceptualización. En: Rojas F, Silva D, eds. Salud y Salud Pública. Teoría y práctica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2019. pp. 4-5.

**Financiamiento**

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la investigación.

**Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con la elaboración y divulgación de este artículo y la información que contiene.

**Contribución de autoría**

Arlene Rodríguez Silva: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, visualización, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición.

Eugenio Hardy Rando: Conceptualización, metodología, recursos, supervisión, administración del proyecto, redacción, revisión y edición

Ambos autores hemos participado en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.