



República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021050682 DE 12 de Noviembre de 2021

Por la cual se modifica una ASUE

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1787 de 2020, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

EXPEDIENTE: 20199703
ASUE: ASUE 2021-000003

RADICACIÓN: 20211192892

FECHA: 22/09/2021
VIGENCIA: 25/03/2022

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2021010278 del 25 de marzo de 2021, el INVIMA otorgó la Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia - ASUE 2021-000003, a la VACUNA COVID 19 JANSSEN a favor de JANSSEN CILAG S.A., por el término de un año.

Que mediante Resolución No. 2021023282 del 11 de junio de 2021 se concede la extensión de vida útil con la condición de almacenamiento de 2-8°C, de 3 a 4.5 meses autorizada el 10 de junio de 2021 por la FDA.

Que mediante Resolución No. 2021033868 del 11 de agosto de 2021, basado en los estudios de estabilidad presentados en el radicado inicial de ASUE, y la información descrita en los radicados No. 20211112815 y No. 20211159011, específicamente para lotes comerciales en tiempo real a 2-8 °C hasta 6 meses de GRAM (I-20-080, I-20-081 e I-20-082), hasta 3 meses para lotes de Catalent Bloomington (041A21, 042A21 y 043A21) y hasta 6 meses en lotes multidosis de desarrollo, no clínico (20J10-01), el INVIMA acepta la extensión de vida útil con la condición de almacenamiento de 2- 8°C, de 4.5 a 6 meses, autorizada el 28 de julio de 2021 por la FDA, únicamente para los lotes 208A21A, 209A21A y 210A21A.

Que mediante la Resolución No. 2021039256 del 10 de septiembre de 2021, basados en los estudios de estabilidad presentados por el titular en el radicado inicial de ASUE, la información descrita en los radicados No. 20211112815, No. 20211159011 y No. 20211178571, y con el compromiso del titular de continuar una evaluación dinámica de los datos de estabilidad y proporcionar la documentación de estabilidad robusta para marzo de 2022 en virtud de confirmar los datos ya presentados, se concede la extensión de la vida útil para todos los lotes de la vacuna Janssen COVID-19 almacenada en la condición de 2-8°C, de 4.5 meses a 6 meses autorizada el 28 de julio de 2021 por la FDA.

Que mediante escrito No. 20211192892 del 22/09/2021 el señor Carlos Andres Alvarado, actuando en calidad de representante legal de la sociedad JANSSEN CILAG S.A. con domicilio en Bogotá, D.C., presentó una solicitud de modificación de la Autorización de Uso de Emergencia No. ASUE 2021-000003, en el sentido de aprobar:

(i) Cambios en tiempos de espera durante el proceso de fabricación del producto farmacéutico terminado para las plantas de manufactura: Catalent Indiana LLC. ubicado en 1300 South Patterson Drive Bloomington, IN 47403, Estados Unidos, Aspen SVP ubicado en 8b Gibaud Road Korsten Prt Elizabeth 6020 Republic of South Africa, y en Grand River Aseptic Manufacturing, Inc, ubicado en 140 Front Avenue SW Grand Rapids, MI 49504, Estados Unidos (como parte de la ampliación del proceso de manufactura) sin que ocurran cambios en los tiempos de espera validados finales ni en los tiempos de espera generales del proceso. Las etapas donde se propone combinar los tiempos de espera son las siguientes:

- Descongelamiento de la sustancia activa y retención de la sustancia activa.
- Almacenamiento del intermedio granel formulado y llenado.
- Tiempo de retención o espera acumulado en el vial a temperatura ambiente controlada y tiempo de retención o espera acumulado en el vial a 2-8 °C.

(ii) Cambios asociados al escalonamiento del proceso de fabricación de la sustancia activa en Janssen Biologics B.V., ubicado en Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden Holanda que incluyen una modificación del sitio por la inclusión de un nuevo edificio, la instalación de nuevos equipos y la

Página 1 de 6



República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021050682 DE 12 de Noviembre de 2021

Por la cual se modifica una ASUE

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1787 de 2020, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

introducción de optimizaciones de proceso en las operaciones de pre-cultivo de la etapa 1 con el fin de aumentar la capacidad y frecuencia de fabricación de la sustancia activa.

(iii) Cambios asociados a la ampliación del proceso de fabricación de producto terminado en Grand River Aseptic Manufacturing, Inc, ubicado en 140 Front Avenue SW Grand Rapids, MI 49504, Estados Unidos desde la escala actual de 400 L a 700L según el protocolo de gestión de cambios aprobado para los sitios de fabricación de productos (categoría de variación B.II.g.5.c en EMA) que incluyen el tamaño del aumento de lote de escala de 400 L a 700 L, la implementación de un recipiente de formulación de mayor tamaño, cambio en el tiempo de llenado de medios validados de 24h a 36h y cambios editoriales en la sección 3.2.P.3.1. y sección 3.2.P.3.3- descripción del proceso de fabricación y controles del proceso, en los pasos del proceso después de la inspección visual indicando que después de la inspección visual, hay dos opciones: los viales pueden estar etiquetados, empacados y congelados, o los viales pueden congelarse y enviarse a la instalación de empaque y etiquetado para envasado secundario y terciario y congelados.

(iv) Cambio en el proceso de fabricación del producto terminado, incluyendo un intermedio utilizado en la fabricación del producto terminado - Cambio menor en el proceso de fabricación.

(v) Consistencia de la fabricación del producto terminado en Catalent Indiana LLC. ubicado en 1300 South Patterson Drive Bloomington, IN 47403, Estados Unidos

Que, las anteriores modificaciones fueron aprobadas por la EMA, como respuesta a obligaciones/recomendaciones de la autorización de uso condicional, y presentadas al INVIMA como compromisos de calidad asignados a la Autorización de uso de Emergencia mediante el radicado 20211161841 de 13 de agosto de 2021.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Que el Ministerio de Salud y Protección Social, mediante la Resolución 385 del 12 de marzo de 2020, modificada por las Resoluciones 844, 1462, 2230 de 2020, 738 y 1315 de 2021, declaró la emergencia sanitaria por causa del Coronavirus COVID-19 en todo el territorio nacional hasta el 30 de noviembre de 2021 y, en consecuencia, viene adoptando medidas con el objeto de prevenir y controlar la propagación de la enfermedad y mitigar sus efectos.

Que mediante el Decreto 1787 de 2020 se reguló el trámite de modificación de las Autorizaciones Sanitarias de Uso de Emergencia -ASUE otorgadas a medicamentos de síntesis química y biológicos que aún no cuentan con información completa de calidad, eficacia y seguridad para aplicar a la obtención del registro sanitario ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, pero que la evidencia y soporte técnico permiten respaldar la emisión de dicha autorización temporal y condicionada, siempre y cuando los datos e información aportada permitan concluir el cumplimiento de condiciones de calidad, eficacia y seguridad y que el balance beneficio-riesgo es favorable.

Una vez revisada la información allegada por el interesado, este Despacho procede a realizar las siguientes consideraciones:

Que, para respaldar los cambios en tiempos de espera durante el proceso de fabricación del producto farmacéutico terminado para las plantas de manufactura: Catalent Indiana LLC. ubicado en 1300 South Patterson Drive Bloomington, IN 47403, Estados Unidos, Aspen SVP ubicado en 8b Gibaud Road Korsten Prt Elizabeth 6020 Republic of South Africa, y en Grand River Aseptic Manufacturing, Inc, ubicado en 140 Front Avenue SW Grand Rapids, MI 49504, Estados Unidos (como parte de la ampliación del proceso de manufactura) se adjuntó la carta aprobación del cambio por la agencia europea EMA, y



República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021050682 DE 12 de Noviembre de 2021

Por la cual se modifica una ASUE

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1787 de 2020, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

los documentos técnicos que permiten evidenciar que no hay afectación en la calidad del producto, tales como: antecedentes del cambio, descripción del proceso y controles del proceso.

Que, debido a que la variación es considerada de tipo 1B (B.II.b.3.a), teniendo en cuenta que el cambio no afecta los tiempos de espera validados finales, sino que consiste en combinación de tiempos en las etapas especificadas, no se consideran necesarios los datos de análisis de comparabilidad de lotes ni estudios de estabilidad adicionales para la aprobación de la modificación.

Que, los cambios asociados al escalonamiento del proceso de fabricación de la sustancia activa en Janssen Biologics B.V., ubicado en Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden Holanda que incluyen una modificación del sitio por la inclusión de un nuevo edificio, la instalación de nuevos equipos y la introducción de optimizaciones de proceso en las operaciones de pre-cultivo de la etapa 1 con el fin de aumentar la capacidad y frecuencia de fabricación de la sustancia activa, fueron justificados con documentos técnico/legales tales como:

- Carta de aprobación y reporte de evaluación de la EMA
- Protocolo de gestión de cambios post aprobación
- Declaración de adherencia al protocolo de gestión de cambios post aprobación
- Antecedentes de variación, descripción de procesos de fabricación y controles de procesos
- Control de materiales, controles de pasos críticos e intermedios
- Validación y evaluación del proceso
- Desarrollo del proceso de fabricación
- Análisis de lotes -Certificados de análisis para tres lotes PPQ
- Descripción de instalaciones y equipos.

Que se suministró información suficiente sobre las instalaciones, flujos de proceso, proceso de fabricación, y equipos, así como datos con cumplimiento de especificaciones para tres lotes de sustancia activa (976304, 7977618 y 978987), todos los controles en proceso cumplieron con los criterios de aceptación.

Que, el cambio en la etapa 1 (precultivo) es descrito satisfactoriamente y no modifica el paso máximo de células utilizado para la producción de sustancia activa, además, los intermedios y la sustancia activa se controlan adecuadamente a través de un extenso conjunto de pruebas de liberación y durante el proceso.

Que, para el sitio de manufactura Grand River Aseptic Manufacturing, Inc, ubicado en 140 Front Avenue SW Grand Rapids, MI 49504, Estados Unidos, se suministró información técnica que respalda la ampliación del proceso de manufactura de escala 130-440L (referido como escala 400 L) a la escala 540-880L (referida como escala 700 L) y la combinación de tiempos de espera como parte de la ampliación del proceso de manufactura. Para ello se adjuntaron documentos técnicos/legales que soportan la calidad del producto en el proceso de escalonamiento, tales como:

- Carta de aprobación EMA.
- Antecedentes de la variación.
- Desarrollo de la estrategia de control - parámetro crítico del proceso.
- Comparabilidad de productos farmacéuticos, fabricantes, fórmulas de lotes - GRAM, Grand Rapids, 700L, descripción de procesos de fabricación y controles de procesos - GRAM, Grand Rapids, 400L, descripción de procesos de fabricación y controles de procesos - GRAM, Grand



República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021050682 DE 12 de Noviembre de 2021

Por la cual se modifica una ASUE

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1787 de 2020, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

- Rapids, 700L, descripción general de la validación del proceso: GRAM, Grand Rapids, 700L, datos PPQ iniciales y los datos de comparabilidad de nivel 1.
- Evaluación de riesgos de lixiviables / extraíbles - GRAM, Grand Rapids, validación de pasos, GRAM, Grand Rapids, 700L, llenado de medio- GRAM, Grand Rapids, rutas de envío, análisis de lotes y compromiso de estabilidad.

Que, de acuerdo con los resultados obtenidos para la validación del proceso de escalonamiento, se evidencia que los resultados de los controles en el proceso (IPC) y la liberación del producto para los tres lotes consecutivos (C-21-034, C-21-040, C-21-041) cumplieron con sus criterios de aceptación predefinidos, y los parámetros críticos del proceso (CPP) se controlaron dentro de sus rangos aceptables predefinidos en los tiempos máximos de proceso y de espera.

Que, todos los resultados proporcionados de liberación de lotes de los lotes de DP clínicos (anteriores al cambio) y comerciales (posteriores al cambio) cumplieron los criterios de aceptación correspondientes.

Que para justificar otros cambios asociados a la ampliación del proceso de fabricación de producto terminado en Grand River Aseptic Manufacturing, Inc, ubicado en 140 Front Avenue SW Grand Rapids, MI 49504, Estados Unidos desde la escala actual de 400 L a 700L se presentó información que permite concluir que no hay cambios relevantes en la calidad del producto por la implementación de un recipiente de formulación de mayor tamaño o el cambio en el tiempo de llenado de medios validados de 24h a 36h y los resultados son comparables con los obtenidos del producto previo a los cambios.

Que, el usuario se compromete a suministrar los datos finales de validación PPQ y de comparabilidad nivel 2 para el sitio de manufactura Grand River Aseptic Manufacturing, Inc, ubicado en 140 Front Avenue SW Grand Rapids, MI 49504, Estados Unidos que se enviarán después de la aprobación, al igual que, los resultados de estabilidad real de un lote de producto terminado PPQ considerando que la ampliación no tiene un impacto en los tiempos de espera finales del proceso.

Que los cambios editoriales en la sección 3.2.P.3.1. y sección 3.2.P.3.3, tales como la dirección del edificio correspondiente a Grand River Aseptic Manufacturing, Inc, y cambio en la descripción del proceso de fabricación y controles del proceso en los pasos del proceso después de la inspección visual, están soportados y son consistentes con la información suministrada.

Que, el cambio en el proceso de fabricación del producto terminado, incluyendo un intermedio, se considera un cambio menor para lo cual se presenta la siguiente documentación: carta de presentación a la EMA, tabla de cambios, Desarrollo de procesos de fabricación - Desarrollo Estrategia de control - parámetros críticos del proceso, Fabricación - Descripción del proceso de fabricación y controles en proceso - GRAM - Descripción del proceso de fabricación y controles en proceso.

Que para soportar consistencia de producción en el sitio de Catalent Indiana LLC, ubicado en 1300 South Patterson Drive Bloomington, IN 47403, Estados Unidos se presenta un informe final que incluye los datos de comparabilidad de nivel 2 y todos los resultados de PPQ, y se adjunta información complementaria relacionada con la caracterización de la sustancia activa, impurezas, desarrollo farmacéutico de producto terminado desarrollo de procesos de fabricación, estrategia de control, y parámetros críticos del proceso.

Que, de acuerdo con la documentación presentada, se evidencia que no hay resultados analíticos que muestren diferencias significativas entre las características de calidad del producto farmacéutico anterior y posterior a las modificaciones propuestas.



República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021050682 DE 12 de Noviembre de 2021

Por la cual se modifica una ASUE

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1787 de 2020, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

En mérito de lo expuesto, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución No. 2021010278 del 25 de marzo de 2021, mediante la cual se concedió la Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia - ASUE 2021-000003 para la VACUNA COVID-19 JANSSEN a favor de JANSSEN CILAG S.A., por el término de un año, en el sentido de **APROBAR:**

1. Cambios en tiempos de espera durante el proceso de fabricación del producto farmacéutico terminado para las plantas de manufactura: Catalent Indiana LLC. ubicado en 1300 South Patterson Drive Bloomington, IN 47403, Estados Unidos, Aspen SVP ubicado en 8b Gibaud Road Korsten Prt Elizabeth 6020 Republic of South Africa, y en Grand River Aseptic Manufacturing, Inc, ubicado en 140 Front Avenue SW Grand Rapids, MI 49504, Estados Unidos, para las etapas de:

- Descongelamiento de la sustancia activa y retención de la sustancia activa.
- Almacenamiento del intermedio granel formulado y llenado.
- Tiempo de retención acumulado en el vial a temperatura ambiente controlada y tiempo de retención acumulado en el vial a 2-8 °C.

2. Cambios asociados al escalonamiento del proceso de fabricación de la sustancia activa en Janssen Biologics B.V., ubicado en Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden Holanda que incluyen la modificación del sitio por la inclusión de un nuevo edificio, la instalación de nuevos equipos y la introducción de optimizaciones de proceso en las operaciones de pre-cultivo de la etapa 1 con el fin de aumentar la capacidad y frecuencia de fabricación de la sustancia activa.

3. Cambios asociados a la ampliación del proceso de fabricación de producto terminado en Grand River Aseptic Manufacturing, Inc, ubicado en 140 Front Avenue SW Grand Rapids, MI 49504, Estados Unidos desde la escala actual de 400 L a 700L según el protocolo de gestión de cambios aprobado para los sitios de fabricación de productos que incluyen el tamaño del aumento de lote de escala de 400 L a 700 L, la implementación de un recipiente de formulación de mayor tamaño, cambio en el tiempo de llenado de medios validados de 24h a 36h y cambios editoriales en la sección 3.2.P.3.1. y sección 3.2.P.3.3.

4. Cambio en el proceso de fabricación del producto terminado, incluyendo un intermedio utilizado en la fabricación del producto terminado -cambio menor.

5. Consistencia de la fabricación del producto terminado en Catalent Indiana LLC. ubicado en 1300 South Patterson Drive Bloomington, IN 47403, Estados Unidos

ARTÍCULO SEGUNDO: PÉRDIDA DE FUERZA EJECUTORIA. De acuerdo con lo establecido en el numeral primero del artículo 14 del Decreto 1787 de 2020, el presente acto administrativo perderá su condición de obligatoriedad y dejará de surtir efectos, de pleno derecho, cuando el titular de la Autorización de Uso de Emergencia –ASUE- incumpla alguna de las siguientes obligaciones, frente a la calidad:

COMPROMISOS DE CALIDAD: El titular se compromete a presentar y/o actualizar la información relacionada con los siguientes aspectos, con una periodicidad máxima de seis (6) meses, es decir mínimo 2 veces en un (1) año, y en la medida en que los nuevos datos estén disponibles:

Página 5 de 6



República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021050682 DE 12 de Noviembre de 2021

Por la cual se modifica una ASUE

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1787 de 2020, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

1. Presentar los datos finales de validación PPQ y comparabilidad nivel 2 para el sitio de manufactura Grand River Aseptic Manufacturing, Inc, ubicado en 140 Front Avenue SW Grand Rapids, MI 49504, Estados Unidos.
2. Suministrar los resultados del estudio de estabilidad de al menos un lote de producto terminado PPQ de escala 700 L para el sitio de manufactura Grand River Aseptic Manufacturing, Inc, ubicado en 140 Front Avenue SW Grand Rapids, MI 49504, Estados Unidos.
3. Proporcionar el informe con los datos de comparabilidad nivel 2 y resultados de análisis completos para los tres lotes PPQ de sustancia activa del sitio de manufactura Janssen Biologics B.V., ubicado en Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden Holanda

ARTÍCULO TERCERO: NOTIFICAR por medios electrónicos la presente resolución al representante legal y/o apoderado del titular, de conformidad con lo previsto en el artículo 4 del Decreto 491 del 28 de marzo de 2020. Advirtiéndole que contra la misma procede únicamente el recurso de reposición, que deberá interponerse ante el director técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA- dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTÍCULO CUARTO: La presente resolución rige a partir de la fecha de ejecutoria.

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., 12 de noviembre de 2021.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

GUILLERMO JOSE PEREZ BLANCO
DIRECTOR TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS