



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)


Sección 2.3.S.2
Elaboración

Tabla 11: Derivación de los lotes de QIV producidos durante el desarrollo

| | Cepa | Número del lote de siembra de trabajo | Número de lote del DS | Fecha de elaboración | Tamaño del lote (litros) | Número de lote de PF | Uso de los lotes |
|-----------------|---|---------------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|--|
| Proceso inicial | A/California/07/2009 (NYMC-179A) (H1N1) | FA355180 | FA414706 | 09 FEB 2011 | 93.6 | S4361 | Estudios clínicos GQM01 y GQM04 |
| | | | | | | S4362 | Estudios clínicos GQM04 |
| | | | | | | S4363 | Estudios clínicos GQM04 |
| | | | FA415422 | 12 FEB 2011 | 90.4 | S4363 | Estudios clínicos GQM04 |
| | A/Victoria/210/2009 (NYMC X-187) (H3N2) | FA379673 | FA427584 | 27 MAY 2011 | 158.3 | S4361 | Estudios clínicos GQM01 y GQM04 |
| | | | | | | S4362 | Estudios clínicos GQM04 |
| | | | | | | S4363 | Estudios clínicos GQM04 |
| | B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) | FA347108 | FA422094 | 14 ABR 2011 | 102.9 | S4361 | Estudios clínicos GQM01 y GQM04 |
| | | | | | | S4362 | Estudios clínicos GQM04 |
| | | | | | | S4363 | Estudios clínicos GQM04 |
| | B/Florida/4/2006 (linaje Yamagata) | FA293306 | FA430510 | 28 JUN 2011 | 117.4 | S4361 | Estudios clínicos GQM01 y GQM04 |
| | | | | | | S4362 | Estudios clínicos GQM04 |
| FA430513 | | | 30 JUN 2011 | 76.3 | S4363 | Estudios clínicos GQM04 | |
| Proceso final | A/California/07/2009 (NYMC-179A) (H1N1) | FA355180 | FA432424 | 13 JUL 2011 | 60.8 | FDNC1059 | Estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo (DART) |
| | | FA356399 | FA491837 | 17 MAR 2013 | 65.4 | S4443 | Estudios clínicos GQM02, GQM09 |
| | | | FA516286 | 22 DIC 2013 | 63.4 | S4456 | Estudio clínico GQM11 Estudios no clínicos. Estudio de farmacología en ratones Validación del proceso de PFAG y FP Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de clorobutilo y la QIV Estudios de estabilidad del PFAG y del FP |

RA_0928140

Información confidencial/propietaria
Página 39 de 44


 ROMÁN HERNÁNDEZ
 Director de Producción
 SANOFI PASTEUR S. A.



Sanoft Pasteur
 Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.S.2
 Elaboración

| Cepa | Número del lote de siembra de trabajo | Número de lote del DS | Fecha de elaboración | Tamaño del lote (litros) | Número de lote de PF | Uso de los lotes |
|---|---------------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|--|
| | | FA521583 | 27 FEB 2014 | 60.7 | S4457 | Estudio clínico GQM11 Estudios no clínicos* Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de clorobutilo y la QIV Validación del proceso del PFAG y del FP Estudios de estabilidad del PFAG y del FP |
| | | FA528519 | 09 MAY 2014 | 64.3 | S4458 | Estudio clínico GQM11 Estudio no clínico: Estudio de farmacología en ratones Validación del proceso de PFAG y FP Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de clorobutilo y la QIV Estudios de estabilidad del PFAG y del FP |
| A/Victoria/210/2009 (NYMC X-187) (H3N2) | FA379673 | FA427591- | 31 MAY 2011 | 121.9 | FDNC1039 | Estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo (DART) |
| A/Texas/50/2012 (NYMC X-223 A) (H3N2) | FA492096 | FA495333 | 18 ABR 2013 | 144.1 | S4443 | Estudios clínicos GQM02, GQM09 |
| | | | | | S4456 | Estudio clínico GQM11 Estudios no clínicos: Estudio de farmacología en ratones Validación del proceso de PFAG y FP Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de clorobutilo y la QIV Estudios de estabilidad del PFAG y del FP |
| | | FA493954 | 19 ABR 2013 | 131.3 | S4457 | Estudio clínico GQM11 Estudios no clínicos* Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de clorobutilo y la QIV Validación del proceso del PFAG y del FP Estudios de estabilidad del PFAG y del FP |

[Handwritten Signature]
 ROMÁN GONZÁLEZ
 DIRECTOR TÉCNICO
 SANOFT PASTEUR S. A.



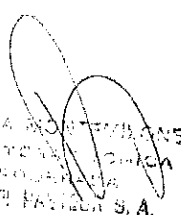
Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

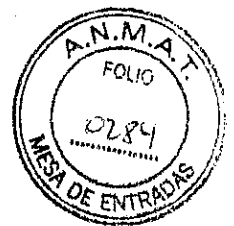
Sección 2.3.5.2
Elaboración

| Cepa | Número del lote de siembra de trabajo | Número de lote del DS | Fecha de elaboración | Tamaño del lote (litros) | Número de lote de PF | Uso de los lotes |
|---|---------------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|--|
| | | FA523944 | 22 MAR 2014 | 133.6 | S4458 | Estudio clínico GQM11 Estudio no clínico: Estudio de farmacología en ratones Validación del proceso de PFAG y FP Estudio de compatibilidad entre el tapón-émbolo de clorobutilo y la QIV Estudios de estabilidad del PFAG y del FP |
| B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) | FA413887 | FA430215 | 24 JUN 2011 | 114.7 | FDNC1059 | Estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo (DART) |
| | | FA495974 | 25 ABR 2013 | 110.0 | S4443 | Estudios clínicos GQM02, GQM09 |
| | | FA495977 | 25 ABR 2013 | 104.5 | S4456 | Estudio clínico GQM11 Estudios no clínicos: Estudio de farmacología en ratones Validación del proceso de PFAG y FP Estudio de compatibilidad entre el tapón-émbolo de clorobutilo y la QIV Estudios de estabilidad del PFAG y del FP |
| | | FA518528 | 27 ENE 2014 | 126.8 | S4457 | Estudio clínico GQM11 Estudios no clínicos* Estudio de compatibilidad entre el tapón-émbolo de clorobutilo y la QIV Validación del proceso del PFAG y del FP Estudios de estabilidad del PFAG y del FP |
| | | FA518527 | 27 ENE 2014 | 130.0 | S4458 | Estudio clínico GQM11 Estudio no clínico: Estudio de farmacología en ratones Validación del proceso de PFAG y FP Estudio de compatibilidad entre el tapón-émbolo de clorobutilo y la QIV Estudios de estabilidad del PFAG y del FP |

RA_0928140

Información confidencial/proprietaria
Página 41 de 44


 FORTUNA MONTAÑANA
 DIRECTORA GENERAL
 ASOCIACIÓN
 SANOFI PASTEUR S. A.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.S.2
Elaboración

| Cepa | Número del lote de siembra de trabajo | Número de lote del DS | Fecha de elaboración | Tamaño del lote (litros) | Número de lote de PF | Uso de los lotes |
|--|---------------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|---|
| B/Florida/4/2006 (linaje Yamagata) | FA293306 | FA430515 | 01 JUL 2011 | 56.1 | FDNC1059 | Estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo (DART) |
| B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) | FA490508 | FA492931 | 27 MAR 2013 | 118.7 | S4443 | Estudios clínicos GQM02, GQM09 |
| | | FA492930 | 27 MAR 2013 | 139.6 | S4456 | Estudio clínico GQM11 Estudios no clínicos: Estudio de farmacología en ratones Validación del proceso de PFAG y FP Estudio de compatibilidad entre el tapón-ébolo de clorobutilo y la QIV Estudios de estabilidad |
| | | FA525566 | 31 MAR 2014 | 112.8 | S4457 | Estudio clínico GQM11 Estudios no clínicos* Estudio de compatibilidad entre el tapón-ébolo de clorobutilo y la QIV Validación del proceso del PFAG y del FP Estudios de estabilidad del PFAG y del FP |
| | | FA525570 | 01 ABR 2014 | 107.6 | S4458 | Estudio clínico GQM11 Estudio no clínico: Estudio de farmacología en ratones Validación del proceso de PFAG y FP Estudio de compatibilidad entre el tapón-ébolo de clorobutilo y la QIV Estudios de estabilidad del PFAG y del FP |

* Estudio de farmacología en ratones, estudio de toxicidad de dosis repetidas, estudio de farmacología de la seguridad cardiovascular y respiratoria.



7.2 Atributos críticos de calidad y estrategia de control del principio activo

7.2.1 Definiciones

Atributo crítico de calidad (CQA): “una característica o propiedad física, química, biológica o microbiológica que se debe mantener en un rango o distribución apropiado para asegurar la calidad esperada para el producto” (definición de la directriz Q8 de la ICH).

- Parámetro crítico del proceso (CPP): “un parámetro del proceso cuya variabilidad afecta un atributo crítico de calidad y por lo tanto se debe monitorear o controlar a fin de asegurar que el proceso produzca la calidad deseada” (definición de la directriz Q8 de la ICH).

7.2.2 Metodología

Se definen CQA para la QIV para garantizar la eficacia y la seguridad del producto farmacéutico (DP). Los CQA se identificaron sobre la base de la experiencia de elaboración y los datos históricos de la TIV.

Se llevó a cabo un análisis de criticidad del proceso (PCA) con el fin de definir una categoría para cada parámetro del proceso para garantizar que la calidad del producto se mantiene durante todo su ciclo vital. Luego, se describió cada paso del proceso y se identificaron sus contribuciones con respecto a los CQA.

Las listas de los CQA y CPP identificados se presentan en la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración.

La estrategia para el control y la verificación del proceso del DP se basa en los siguientes elementos:

- Controles de materiales de ingreso y dominio de los agentes extraños (virales y no virales).
- Control del proceso, incluido el control de las instalaciones y los equipos a través del sistema de calidad y la identificación de los parámetros críticos del proceso, el efecto de las etapas críticas sobre la calidad del producto farmacéutico y los contaminantes e impurezas relacionados con el proceso.
- Controles, incluidas las pruebas de control durante el proceso (IPC), las pruebas de liberación del producto y la caracterización del producto.

Para garantizar que el producto cumple con los criterios de aceptación asignados de los CQA y

- con base en los elementos confirmados durante el desarrollo del proceso de elaboración;
- con base en los conocimientos obtenidos con la experiencia de la elaboración;
- además del control de los CPP definidos;

se presentan los siguientes IPC y las siguientes pruebas de liberación realizados en la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración.

7.3 Datos de respaldo para los tiempos de retención del proceso de elaboración del principio activo

Durante la elaboración del DS, los diferentes tiempos de retención con la duración y temperatura de procesamiento son los siguientes:

- Etapa 9: almacenamiento de la cosecha monovalente concentrada luego de la dispensación. Se puede aplicar un período máximo de duración del almacenamiento de 84 horas a $5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ en la etapa de cosecha monovalente. Cabe destacar que la cosecha monovalente concentrada podría almacenarse antes de la dispensación en una fracción más pequeña (es decir, etapa 8 en lugar de 9);
- Etapa 11: almacenamiento de la suspensión viral (etapa 1 de purificación) después de la filtración de $0,45\ \mu\text{m}$. Se puede aplicar un período máximo de duración del almacenamiento de 84 horas a $5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ en la etapa de suspensión viral.
- Etapa 14: almacenamiento de la suspensión viral antes de la estandarización del delta de la densidad óptica. Se puede aplicar un período máximo de duración del almacenamiento de 36 horas a $5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ en la etapa de agrupación viral purificada.
- Etapa 19: almacenamiento de la suspensión viral después de la inactivación. La duración del almacenamiento es de entre 24 horas y 96 horas a $5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$.

El estudio de validación de estos tiempos de retención se presenta en la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración.

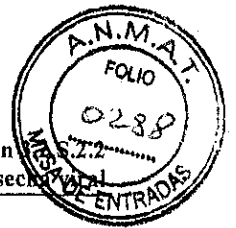


Sección 3.2.S.2.2 Descripción del proceso de elaboración y controles del proceso

Multiplicación y cosecha viral

Índice

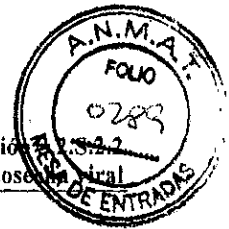
| | |
|--|---|
| Lista de tablas | 2 |
| Lista de figuras | 3 |
| 1 Diagrama de flujo..... | 4 |
| 2 Multiplicación y cosecha viral..... | 5 |
| 2.1 Inoculación, multiplicación y cosecha viral..... | 5 |
| 2.1.1 Inoculación | 5 |
| 2.1.2 Multiplicación viral | 5 |
| 2.1.3 Cosecha..... | 6 |
| 2.1.4 Pruebas de control durante el proceso | 6 |
| 3 Preparación de tampones y soluciones | 6 |



Lista de tablas


Tabla 1: Solución tampón del inóculo para la preparación del DS6
Tabla 2: Soluciones tamponadas de citrato 0,125 M.....7

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



Lista de figuras

Figura 1: Diagrama de flujo de la multiplicación y cosecha viral.....4


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

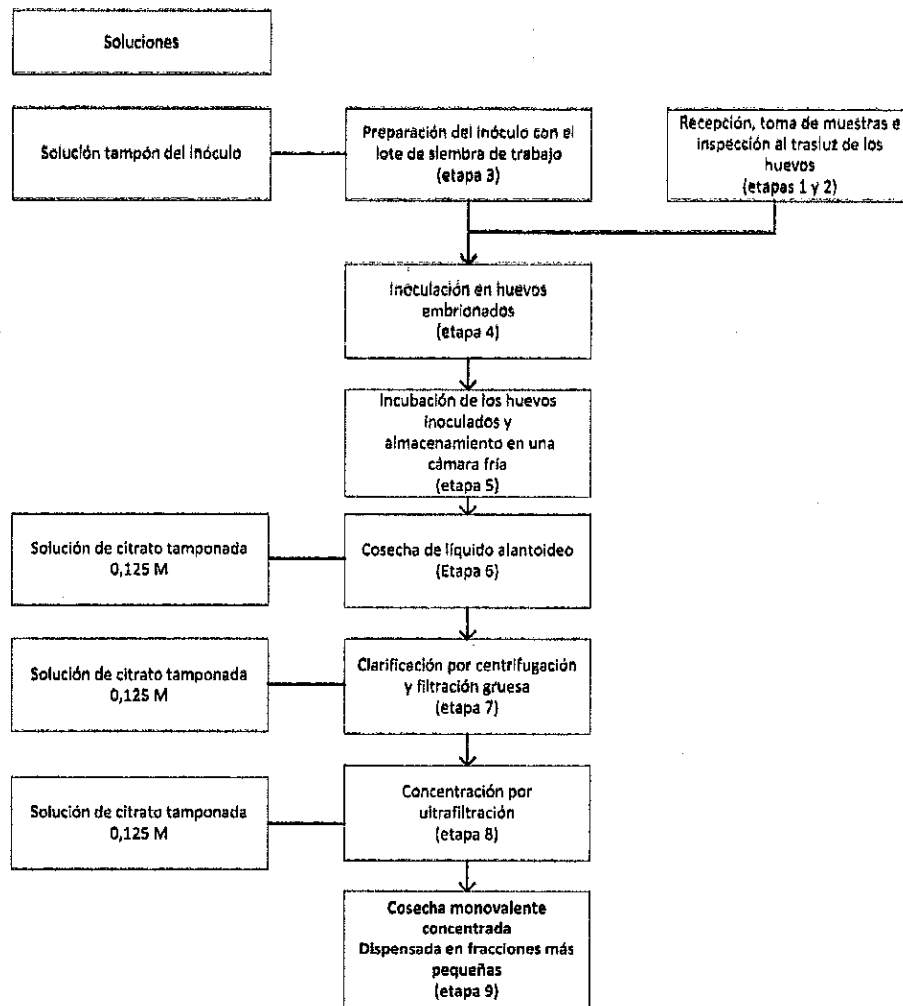


Lista de abreviaturas: vea la sección 2.3 Resumen general de calidad, Introducción.

1 Diagrama de flujo

El diagrama de flujo para la producción de la cosecha monovalente concentrada se presenta en la Figura 1.

Figura 1: Diagrama de flujo de la multiplicación y cosecha viral



* El proceso de elaboración se monitoriza mediante parámetros de proceso que no son críticos



2 Multiplicación y cosecha viral

2.1 Inoculación, multiplicación y cosecha viral

2.1.1 Inoculación

Etapa 1: Los huevos embrionados provenientes de criaderos sanos (para obtener más detalles, vea la sección 3.2.S.2.3 Control de los materiales fuente y de inicio de origen biológico) se reciben y se toman muestras para inspección al trasluz.

Etapa 2: Para cada entrega de los criaderos de huevos, se analiza una muestra estadísticamente representativa para garantizar que la calidad de los huevos y los embriones cumple con las especificaciones para la producción del virus gripal (número de huevos sucios, número de huevos contaminados). Los huevos de muestra de cada uno de los criaderos incluidos en una entrega se deben incubar sin inoculación del lote de siembra de trabajo (WSL), simultáneamente con los huevos inoculados, y se consideran "huevos de control".

Etapa 3: Se descongela el WSL y se diluye en solución tampón con inóculo. Se puede añadir opcionalmente hidrocortisona al tampón con inóculo para las cepas A o B.

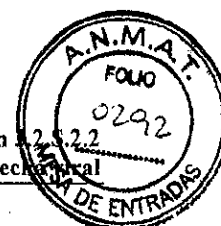
Etapa 4: Las cavidades alantoideas de los huevos se inoculan con un volumen de inóculo adaptado para obtener un rendimiento viral máximo.

La cantidad de virus utilizada para esta inoculación depende de cada WSL. Para cada WSL se selecciona la combinación óptima de los siguientes parámetros, a saber, la dilución del WSL, la duración del cultivo viral y la temperatura de incubación, tras haber probado diferentes combinaciones de dichos parámetros en un número reducido de huevos embrionados. La combinación óptima es la que corresponda al título máximo de antígeno hemaglutinina y que garantice el mejor rendimiento. Los resultados del plan de experiencia desarrollado a escala reducida y detallado más arriba se pueden adaptar en el caso de que la producción a escala industrial demuestre que otra combinación sería más adecuada en cuanto a rendimiento.

2.1.2 Multiplicación viral

Etapa 5: Se incuban los huevos inoculados: las condiciones óptimas de incubación, entre ellas la temperatura y la duración de la incubación, se definen para obtener un rendimiento viral máximo.

Después de la incubación, los huevos se transfieren a una cámara frigorífica para detener la multiplicación viral y evitar la diseminación de células sanguíneas durante la cosecha.



2.1.3 Cosecha

Etapa 6: Se abre la parte superior de los huevos. Se revisa el aspecto de cada huevo. Se descartan los huevos que muestren contaminación u otros defectos (por ejemplo, huevos con fisuras). Se cosecha el líquido alantoideo, se pasa por un filtro de bolsa y se agrupa.

Etapa 7: Luego, se diluye la suspensión con solución tamponada de citrato 0,125 M. La suspensión viral diluida se clarifica mediante centrifugación y filtración gruesa de 20 µm a fin de eliminar las partículas grandes y los residuos en suspensión.

Etapa 8: La suspensión viral clarificada se concentra mediante ultrafiltración para constituir la cosecha monovalente concentrada. La membrana de ultrafiltración, con un corte de peso molecular que permite concentrar la cosecha monovalente concentrada, se enjuaga con una solución tamponada de citrato 0,125 M al final de la etapa 8.

Etapa 9: La cosecha monovalente concentrada se dispensa en fracciones más pequeñas antes de su purificación (para conocer las etapas siguientes, vea la sección 3.2.S.2.2 Elaboración del principio activo). El volumen de cada fracción se define para que contenga el equivalente de 35 000 ± 5000 huevos.

Se puede aplicar un tiempo máximo de retención de 84 horas a +5 °C ± 3 °C en la etapa de cosecha monovalente (etapa 9) o antes de dispensar en fracciones más pequeñas (etapa 8).

2.1.4 Pruebas de control durante el proceso

No se realizan pruebas de control durante el proceso en la producción de la cosecha monovalente concentrada.

3 Preparación de tampones y soluciones

Los tampones y las soluciones se someten a filtración de 0,2 µm. Su composición cualitativa y cuantitativa se presenta a continuación. Para obtener más información sobre los componentes de los tampones y las soluciones, vea la sección 3.2.S.2.3 Lista y controles de materias primas.

Tabla 1: Solución tampón del inóculo para la preparación del DS

| Componentes | Cantidad para 1 litro | Etapas del proceso de elaboración |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Sulfato de neomicina | 4 g | Inoculación (etapa 3) |
| Cloruro de sodio | 8,5 g | |
| Fosfato disódico dihidrato | 0,43 g | |
| Dihidrogenofosfato de potasio | 0,13 g | |
| Hidrocortisona* | 40 mg | |
| Al menos agua purificada† | c.s.p. 1 litro | |

* Se puede añadir opcionalmente hidrocortisona al tampón del inóculo para las cepas A y/o B.



† Agua purificada, agua ultrapurificada o agua para inyectables

La adición de hidrocortisona es opcional en el tampón del inóculo (etapa 3) para las cepas A y B. La decisión se tomará de la siguiente manera:

En caso de utilizar hidrocortisona para una cepa de la campaña estacional, se realiza un estudio preliminar a escala de laboratorio para evaluar la productividad de la cepa con y sin hidrocortisona añadida al tampón del inóculo. Según las conclusiones de este estudio preliminar:

- Se recomendará (o no) el uso de hidrocortisona en paralelo con la recomendación sobre los parámetros de cultivo viral ya implementada (temperatura de incubación; duración del período de incubación; nivel de dilución...).
- Una vez establecida, la decisión será definitiva para las cepas en cuestión durante la campaña y se aplicará ya desde los primeros lotes industriales.

Tabla 2: Soluciones tamponadas de citrato 0,125 M

| Componentes | Cantidad para 1 litro | Etapas del proceso de elaboración |
|---------------------------|-----------------------|--|
| Cloruro de sodio | 9 g | Cosecha (etapa 6) |
| Citrato de sodio | 36,75 g | Clarificación y concentración (Etapas 7 y 8) |
| Al menos agua purificada* | c.s.p. 1 litro | |

* Agua purificada, agua ultrapurificada o agua para inyectables



Sección 3.2.S.2.2 Descripción del proceso de elaboración y controles del proceso

Elaboración del principio activo

Índice

| | |
|--|----|
| Lista de tablas | 2 |
| Lista de figuras | 3 |
| 1 Diagrama de flujo..... | 4 |
| 2 Descripción de las etapas de elaboración | 7 |
| 2.1 Purificación | 7 |
| 2.1.1 Paso de purificación 1 | 7 |
| 2.1.2 Paso de purificación 2 | 8 |
| 2.1.3 Paso de purificación 3 | 8 |
| 2.1.4 Parámetros críticos del proceso de los pasos del proceso de purificación | 8 |
| 2.2 Fraccionamiento..... | 9 |
| 2.3 Inactivación..... | 10 |
| 2.4 Filtración esterilizante de 0,22 µm | 11 |
| 2.5 Llenado y almacenamiento | 12 |
| 2.6 Transporte | 12 |
| 3 Pruebas de control durante el proceso | 12 |
| 4 Preparación de tampones y soluciones | 14 |



Lista de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1: CPP durante los pasos de purificación | 9 |
| Tabla 2: CPP durante los pasos de fraccionamiento | 10 |
| Tabla 3: CPP durante los pasos de inactivación | 11 |
| Tabla 4: CPP durante los pasos de filtración esterilizante | 12 |
| Tabla 5: CPP durante el almacenamiento | 12 |
| Tabla 6: Pruebas IPC realizadas durante la elaboración del DS | 14 |
| Tabla 7: Solución PBS | 14 |
| Tabla 8: Solución PBS con polisorbato 80 | 15 |
| Tabla 9: Solución de sacarosa al 60 % | 15 |
| Tabla 10: Solución de sacarosa al 55% | 15 |
| Tabla 11: Solución de sacarosa al 34% | 15 |
| Tabla 12: Solución de formaldehído al 0,2 % | 15 |


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



Lista de figuras

- Figura 1: Diagrama de flujo desde la purificación hasta el DS 5
Figura 2: Diagrama de flujo detallado de la purificación en gradientes de sacarosa 7



Lista de abreviaturas: vea la sección 2.3 Resumen general de calidad, Introducción.

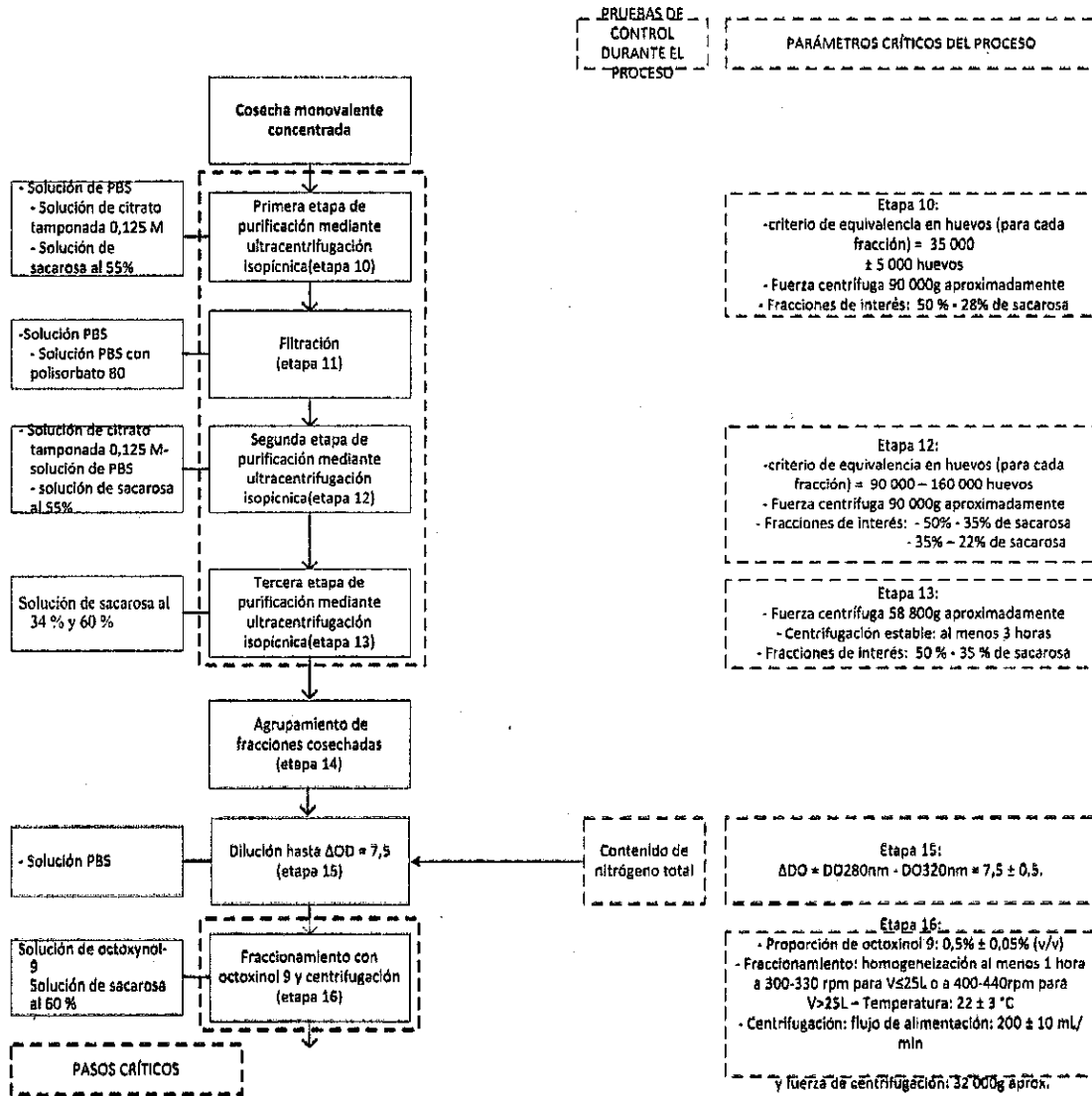
1 Diagrama de flujo

El diagrama de flujo que describe los distintos pasos de elaboración, desde la purificación de la cosecha monovalente concentrada hasta el principio activo (DS), así como el llenado y almacenamiento posterior, se presenta en la Figura 1.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



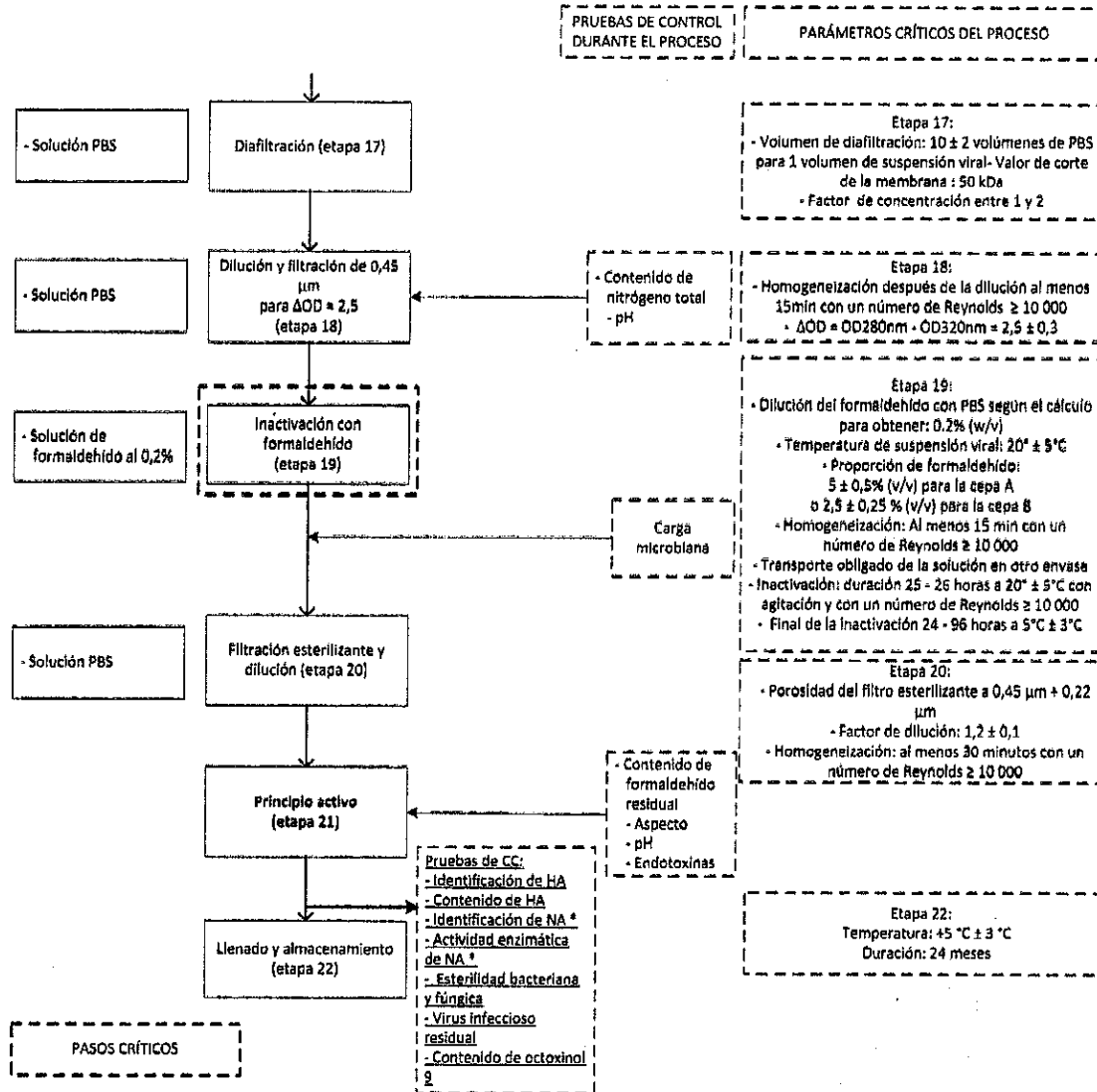
Figura 1: Diagrama de flujo desde la purificación hasta el DS



ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.



Figura 1 (continuación): Diagrama de flujo desde la purificación hasta el DS



* Solo se realiza en los tres primeros lotes de granel monovalente elaborados a partir de cualquier lote de siembra de trabajo nuevo.

Se puede consultar más información sobre las pruebas de control de calidad del principio activo en la sección 3.2.S.4.1 Especificaciones.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA
SANOFI PASTEUR S.A.

