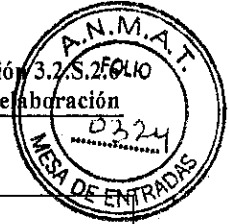




Tabla 2: Lista de CQA para la QIV

CQA	Efecto	Fundamentación
Estructura, función y actividad del producto		
Identificación viral (hemaglutinina [HA] y neuraminidasa [NA])	Seguridad Eficacia	Seguridad: Efecto sobre la identidad del producto; el producto inyectado no se ajusta a lo esperado Eficacia: un antígeno inadecuado puede inducir una inmunización insuficiente del paciente contra la cepa estacional
Contenido de antígeno HA	Eficacia	Eficacia: un contenido menor puede inducir una inmunización insuficiente del paciente
Naturaleza del antígeno	Seguridad	Seguridad: efecto sobre la identidad del producto; el producto inyectado no se ajusta a lo esperado
	Eficacia	Eficacia: un antígeno no adecuado puede inducir una inmunización insuficiente del paciente contra la cepa estacional
Volumen extraíble	Eficacia	Eficacia: un volumen menor puede inducir una inmunización insuficiente del paciente
Integridad del producto	Seguridad	Seguridad: riesgo de inyección de contaminantes al paciente
Propiedades fisicoquímicas y composición		
Osmolalidad	Eficacia	Seguridad: Un valor inferior puede provocar un malestar en el paciente vacunado
pH	Eficacia	Eficacia: un valor inferior o superior del pH puede inducir una pérdida de eficacia debido a la modificación de las propiedades fisicoquímicas del producto
Aspecto	Seguridad	Seguridad: posible efecto sobre la identidad del producto en caso de incumplimiento del aspecto
Impurezas debidas al producto		
Contenido proteico	Eficacia	Eficacia: posible interacción con la proteína de interés en caso de contenido elevado.
Proporción contenido proteico total/contenido de antígeno HA		
Contenido de ovoalbúmina	Seguridad	Seguridad: riesgo de intolerancia del paciente en caso de contenido elevado
Impurezas debidas al proceso		
Compuestos lixiviables y extraíbles	Seguridad	Seguridad: riesgo de inyección de contaminantes al paciente
Partículas visibles	Seguridad	Seguridad: riesgo de inyección de contaminantes al paciente
Contenido de octoxinol 9	Seguridad	Seguridad: una cantidad mayor puede provocar toxicidad para el paciente.
Contenido de formaldehído	Seguridad	Seguridad: una cantidad mayor puede provocar toxicidad para el paciente.
Seguridad biológica		
Ausencia de micoplasmas	Seguridad	Seguridad: riesgo de inyección de contaminantes al paciente
Sin los microorganismos patógenos especificados	Seguridad	Seguridad: riesgo de contaminación con agentes patógenos
Esterilidad bacteriana y fúngica	Seguridad	Seguridad: riesgo de inyección de contaminantes al paciente
Contenido de endotoxinas bacterianas	Seguridad	Seguridad: una cantidad alta puede inducir una reacción inflamatoria en el paciente.



CQA	Efecto	Fundamentación
Inactivación viral	Seguridad	Seguridad: un producto que no esté totalmente inactivado puede inducir un riesgo de infección para el paciente.

2.1.4 CPP identificados del proceso de elaboración del DS

Después del PCA, se identificaron CPP. La Tabla 3 muestra la fundamentación para la selección de los CPP del proceso de elaboración del DS con base en los CQA.

Los CPP enumerados en la Tabla 3 se presentan en diagramas de flujo de las secciones y/o en partes del texto de las secciones que describen el proceso de elaboración y los controles del proceso para el DS: 3.2.S.2.2 Multiplicación y cosecha viral y 3.2.S.2.2 Elaboración del granel monovalente);

Tabla 3: Lista de CPP y CQA asociados, principio activo

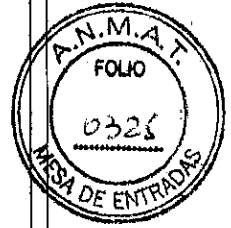
Etapa del proceso de elaboración	Parámetros críticos del proceso (CPP)	Rango de operación/criterio de aceptación	Atributos críticos de calidad (CQA) asociados	Fundamentación
Etapa 10: Primera etapa de purificación mediante ultracentrifugación isopícnica	Fuerza centrífuga	Aproximadamente 90 000 g	Pureza (contenido de ovoalbúmina)	Permite eliminar las proteínas contaminantes del huevo al tiempo que mantiene el virus en el gradiente isopícnico. Una fuerza centrífuga más baja produce una eliminación incorrecta de las proteínas contaminantes (en especial la ovoalbúmina).
	Carga del producto (criterio de equivalencia en huevos para cada fracción)	35 000 ± 5000 huevos	Pureza (contenido de ovoalbúmina)	Un carga más alta puede inducir una sobrecarga que satura el gradiente lo que podría disminuir el desempeño de la purificación y/o provocar el desplazamiento del pico viral
	Fraciones de interés	50%-28% de sacarosa	Pureza (contenido de ovoalbúmina)	Esta fracción contiene el pico viral (alta concentración de antígeno) y minimiza el contenido de contaminantes, por lo que afecta la pureza de la suspensión viral
Etapa 12: Segunda etapa de purificación mediante ultracentrifugación isopícnica	Carga del producto (criterio de equivalencia en huevos para cada fracción)	90 000-160 000 huevos	Pureza (contenido de ovoalbúmina)	Un carga más alta puede inducir una sobrecarga que satura el gradiente lo que podría disminuir el desempeño de la purificación y/o provocar el desplazamiento del pico viral
	Fuerza centrífuga	Aproximadamente 90 000 g	Pureza (contenido de ovoalbúmina)	Permite eliminar las proteínas contaminantes del huevo al tiempo que mantiene el virus en el gradiente isopícnico. Una fuerza centrífuga más baja produce una eliminación incorrecta de las proteínas contaminantes (en especial la ovoalbúmina).
	Fraciones de interés (parte superior del gradiente)	50%-35 % de sacarosa	Pureza (contenido de ovoalbúmina)	Esta fracción contiene el pico viral (alta concentración de antígeno) con un contenido mínimo de proteínas contaminantes y por lo tanto afecta la pureza de la suspensión viral.
Etapa 13: Tercera etapa de purificación mediante ultracentrifugación isopícnica	Fraciones de interés (parte inferior del gradiente)	35%-22% de sacarosa	Pureza (contenido de ovoalbúmina)	Esta fracción afecta la pureza de la suspensión viral purificada durante la tercera etapa de purificación
	Fuerza centrífuga	Aproximadamente 58 800 g	Pureza (contenido de ovoalbúmina)	Una fuerza centrífuga muy baja produce una eliminación inadecuada de las proteínas (en especial de la ovoalbúmina) y por lo tanto afecta la pureza del producto.
	Duración de la centrifugación	≥3 h	Pureza (contenido de ovoalbúmina)	Duración mínima para una migración adecuada de las proteínas, por lo tanto afecta la pureza del producto

Confidential/Proprietary Information

Página 12 of 28

RA_0920056

ROXANA MONTMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

Etapa del proceso de elaboración	Parámetros críticos del proceso (CPP)	Rango de operación/criterio de aceptación	Atributos críticos de calidad (CQA) asociados	Fundamentación
	Fracciones de interés	50%-35 % de sacarosa	Pureza (contenido de ovoalbúmina)	Esta fracción contiene el pico viral (alta concentración de antígeno) con un contenido mínimo de proteínas contaminantes y por lo tanto afecta la pureza de la suspensión viral.
Stage 15: Dilución para ADO $\approx 7,5 \pm 0,5$	Longitudes de onda de las mediciones del ADO	280-320 nm	Inactivación viral	Estas longitudes de onda son adecuadas para la estandarización de las proteínas (280 nm: absorbancia máxima de las proteínas, 320 nm turbidez de la suspensión) Existe riesgo para la eficacia del fraccionamiento y la inactivación viral si la proporción octoxinol 9/concentración de antígeno es incorrecta
Stage 16: Fraccionamiento con octoxinol 9 y centrifugación	ADO de la suspensión viral	7,5 \pm 0,5 (unidades de absorbancia)	Inactivación viral	Estandarización de la suspensión viral antes de la adición de octoxinol 9 Riesgo para la eficacia del fraccionamiento y la inactivación viral de la suspensión viral
	Proporción de octoxinol 9	0,5 % \pm 0,05 % (v/v)	Inactivación viral Pureza (contenido de octoxinol 9)	Una proporción menor puede tener efecto sobre la eficacia del fraccionamiento y la inactivación. Una proporción más alta puede afectar la pureza del producto
	Velocidad de homogeneización después de añadir el octoxinol 9	300-330 rpm (V \leq 25 L) 400-440 rpm (V > 25 L)	Inactivación viral	Para homogeneizar el octoxinol 9 en la suspensión viral es necesaria una combinación de velocidad/duración suficiente. Efecto sobre la eficacia del fraccionamiento y la inactivación
	Duración de la homogeneización después de añadir el octoxinol 9	≥ 1 h	Inactivación viral	
	Temperatura de la suspensión viral durante el fraccionamiento	22 \pm 3 °C	Inactivación viral	Posible efecto sobre la eficacia del fraccionamiento y la inactivación
	Flujo de alimentación de la centrifugación	200 \pm 10 mL/min	Inactivación viral	El valor superior es crítico. El tiempo de paso por el rotor debe ser el suficiente para una separación adecuada. De no ser así, existe riesgo de eliminación incorrecta del núcleo viral.
Etapa 17: Diafiltración	Fuerza centrífuga	Aproximadamente 32 000 g	Inactivación viral	El incumplimiento de este criterio produce una eliminación incorrecta del núcleo viral
	Volumen de diafiltración	10 \pm 2 volúmenes de PBS para 1 volumen de suspensión viral	Pureza (contenido de octoxinol 9)	Este rango permite eliminar de manera suficiente el octoxinol 9 al tiempo que mantiene su concentración mínima para la estabilidad del producto. Una eliminación insuficiente pone de relieve la toxicidad del octoxinol 9

RA_0920056

Confidential/Proprietary Information
Página 13 of 28
 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.

Sanofi Pasteur

Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

Sección 3.2.S.2.6
Desarrollo del proceso de elaboración

Etapa del proceso de elaboración	Parámetros críticos del proceso (CPP)	Rango de operación/criterio de aceptación	Atributos críticos de calidad (CQA) asociados	Fundamentación
	Valor de corte de la membrana	50 kDa	Pureza (contenido de octoxinol 9)	Un valor inferior puede dar lugar a una eliminación incorrecta de las impurezas (incluido el octoxinol 9 en especial).
	Factor de concentración	$1 \leq Fc \leq 2$	Pureza (contenido de octoxinol 9) Inactivación viral	Una concentración más baja provoca un riesgo de pérdida del producto y un mayor contenido de octoxinol 9. Una concentración más alta presenta el riesgo de que se generen agregados de antígeno debido a la falta de octoxinol 9 y por lo tanto afecta la eficacia de la inactivación viral.
Etapa 18: Dilución para ADO \approx 2,5 y filtración	Potencia de homogeneización de la suspensión viral; número de Reynolds	$\geq 10.000 \text{ Re}$	Inactivación viral	Para la homogeneización del producto es necesario contar con un número de Reynolds y una duración suficientes. Si la homogeneización es insuficiente, se podría afectar la inactivación viral.
	Duración de la homogeneización de la suspensión viral	$\geq 15 \text{ min}$	Inactivación viral	
	Longitudes de onda de las mediciones del ADO	280-320 nm	Inactivación viral	Estas longitudes de onda son adecuadas para la estandarización de las proteínas (280 nm: absorbancia máxima de las proteínas, 320 nm turbidez de la suspensión) La estandarización de la suspensión viral antes de la adición de formaldehído puede afectar la inactivación viral
Etapa 19: Inactivación	ADO de la suspensión viral	$2,5 \pm 0,3$ (unidades de absorbancia)	Inactivación viral	La estandarización de la suspensión viral antes de la adición de formaldehído puede afectar la inactivación viral si no se respeta la proporción formol/antígeno
	Temperatura, preparación de la adición de formaldehído	$20 \pm 5^\circ\text{C}$	Inactivación viral	Una temperatura menor representa un riesgo para la cinética de inactivación y, por lo tanto, para la eficacia de la inactivación.
	Dilución de la solución de formaldehído	Con respecto a las cantidades calculadas y con respecto a la homogeneización para obtener una solución de formaldehído al 0,2 % p/v	Inactivación viral Pureza (contenido de formaldehído)	Una concentración más baja produce una solución diluida que afecta la inactivación. Una concentración más alta da lugar a un alto contenido de formaldehído, que afecta la pureza del producto.

RA_0920056

Confidential/Proprietary Information
Página 14 of 28



ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

Etapa del proceso de elaboración	Parámetros críticos del proceso (CPP)	Rango de operación/criterio de aceptación	Atributos críticos de calidad (CQA) asociados	Fundamentación
	Volumen de PBS	Según el cálculo	Inactivación viral Pureza (contenido de formaldehído)	Una concentración más baja produce una solución diluida que afecta la inactivación. Una concentración más alta da lugar a un alto contenido de formaldehído, que afecta la pureza del producto.
	Proporción de formaldehído	Cepa A: 5 % (v/v) ± 0,5 % (para obtener una concentración de 0,01 % p/v) Cepa B: 2,5 % (w/v) ± 0,25 % (para obtener una concentración de 0,005 % p/v)	Inactivación viral Pureza (contenido de formaldehído)	Una proporción insuficiente puede provocar una inactivación viral incompleta. Una proporción alta da lugar a un alto contenido de formaldehído que afecta la pureza del producto.
	Potencia de homogeneización de la suspensión viral; número de Reynolds	≥ 10 000 Re	Inactivación viral	Para la homogeneización del producto es necesario contar con un número de Reynolds y una duración suficientes. Posible efecto sobre la inactivación si la solución no es homogénea y si no se respeta la duración del contacto antes del trasvase.
	Duración de la homogeneización de la solución	≥ 15 min	Inactivación viral	
	Trasvase de la suspensión a los envases	Trasvase obligatorio a otros envases y a otra sala	Inactivación viral	Riesgo de retrocontaminación de la solución inactivada si se presenta en un área virulenta
	Temperatura de inactivación	20 °C ± 5 °C	Inactivación viral	Una temperatura más baja afecta la cinética de la inactivación del título infeccioso residual y podría afectar la eficacia de la inactivación.
	Duración de la inactivación	25-26 h	Inactivación viral	Una duración menor afecta la cinética de la inactivación del título infeccioso residual y podría afectar la eficacia de la inactivación.
	Potencia de homogeneización durante la inactivación; número de Reynolds	≥ 10 000 Re	Inactivación viral	Posible efecto sobre la inactivación si la solución no es homogénea.
	Temperatura al final de la inactivación	5 °C ± 3 °C	Inactivación viral	La temperatura garantiza el control de la contaminación biológica.
	Duración del final de la inactivación	24-96 h	Inactivación viral	La duración garantiza el control de la contaminación biológica.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetavalente (virión fraccionado, inactivada)

Etapa del proceso de elaboración	Parámetros críticos del proceso (CPP)	Rango de operación/criterio de aceptación	Atributos críticos de calidad (CQA) asociados	Fundamentación
Etapa 20: Filtración esterilizante y dilución	Porosidad del filtro esterilizante	0,45 µm y 0,22 µm	Esterilidad bacteriana y fúngica	Garantiza la esterilidad bacteriana y fúngica
	Volumen de PBS para enjuagar el filtro (factor de dilución)	1,2 ± 0,1	Pureza (contenido de octoxinol 9)	Si no se diluye correctamente: Riesgo de OOS (en especial el octoxinol 9)
	Potencia de homogeneización; número de Reynolds	≥10 000 Re	Pureza Contenido de antígeno HA	Si la potencia y la duración de la homogeneización son insuficientes, se afecta la homogeneización del producto antes del llenado de los envases finales.
	Duración de la homogeneización	≥30min	Pureza Contenido de antígeno HA	
Etapa 22: Almacenamiento	Temperatura	5 ± 3°C	Esterilidad bacteriana y fúngica	Riesgo de contaminación del producto Riesgo de degradación del producto
	Duración	24 meses	Contenido de antígeno HA	Estabilidad del producto

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Antes de las etapas de purificación, el proceso de elaboración del DS se realiza de la siguiente manera:

- Durante el paso de inoculación (etapas 1 a 4), se implementan alrededor de 50 parámetros no críticos del proceso para monitorear el proceso de elaboración.
- Durante el paso de multiplicación (etapa 5), se implementan alrededor de 7 parámetros no críticos del proceso para monitorear el proceso de elaboración.
- Durante el paso de cosecha (etapas 6 a 9), se implementan alrededor de 60 parámetros no críticos del proceso para monitorear el proceso de elaboración.

2.2 Resumen de la estrategia de control para el DS

La estrategia para el control y la verificación del proceso del DS, incluidos los lotes de siembra, se basa en los siguientes elementos:

- dominio de los agentes extraños (virales y no virales) (3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes extraños);
- control de materiales de ingreso, huevos y lotes de siembra (3.2.S.2.3 Controles de materiales fuente y de inicio de origen biológico y 3.2.S.2.3 Sistema de lotes de siembra viral, Caracterización y pruebas);
- 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 de las cepas gripales (3.2.S.2.4 Controles de pasos críticos e intermedios) y de los contaminantes e impurezas relacionados con el proceso (3.2.S.3.2 Impurezas);
- controles, incluidas las pruebas de control durante el proceso (IPC) (3.2.S.2.4 Controles de pasos críticos e intermedios), pruebas de liberación de producto (3.2.S.4.1 Especificaciones) y caracterización de producto (3.2.S.3.1 Elucidación de la estructura y otras características).

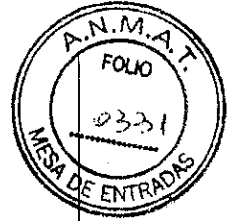
Para garantizar que el producto cumple con los criterios de aceptación asignados de los CQA y

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

se definieron los siguientes IPC y pruebas de liberación que se realizarán con el DS y que se presentan en la Tabla 4. La tabla presenta también los IPC y pruebas de liberación que se realizarán con los lotes de siembra. Los IPC y las pruebas de liberación realizados con el DP se presentan en la sección 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración.

Tabla 4: Atributos críticos de calidad y controles asociados en las etapas de elaboración del DS

Etapas del proceso de elaboración en la que se realiza la prueba de control	CQA	Prueba	Estado de la prueba		Criterio de aceptación	Fundamentación del efecto sobre los CQA	Justificación del criterio de aceptación
			IPC	Liberación			
Elaboración del lote de siembra maestro							
Etapa 9	Identificación viral (HA)	Identificación de la hemaglutinina		X	Positiva	Efecto sobre la identidad del producto; el producto inyectado no se ajusta a lo esperado Un antígeno inadecuado puede inducir una inmunización insuficiente del paciente contra la cepa estacional	Según la Ph. Eur. 0158, edición actual.
Elaboración del lote de siembra de trabajo							
Etapa II	Identificación viral (HA)	Identificación de la hemaglutinina		X	Positiva	Efecto sobre la identidad del producto; el producto inyectado no se ajusta a lo esperado Un antígeno inadecuado puede inducir una inmunización insuficiente del paciente contra la cepa estacional	Según la Ph. Eur. 0158, edición actual.
	Identificación viral (NA)	Identificación de la neuraminidasa		X	Positiva	Efecto sobre la identidad del producto; el producto inyectado no se ajusta a lo esperado Un antígeno inadecuado puede inducir una inmunización insuficiente del paciente contra la cepa estacional	Según la Ph. Eur. 0158, edición actual.
	Esterilidad bacteriana y fúngica	Esterilidad bacteriana y fúngica		X	Sin multiplicación microbiana	riesgo de inyección de contaminantes al paciente	Según la Ph. Eur. 0158, edición actual.



RA_0920056

Información confidencial/proprietaria
Página 18 de 28

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

Etapa del proceso de elaboración en la que se realiza la prueba de control	CQA	Prueba	Estado de la prueba		Criterio de aceptación	Fundamentación del efecto sobre los CQA	Justificación del criterio de aceptación
			IPC	Liberación			
Elaboración del DS	Ausencia de micoplasmas	Prueba para detección de micoplasmas por cultivo microbiológico		X	Negativa para la presencia de micoplasmas cuando se cultiva en agar y caldo	riesgo de inyección de contaminantes al paciente	Según la Ph. Eur. 0158, edición actual.
	Ausencia de micoplasmas	Prueba para detección de micoplasmas por epifluorescencia en cultivo celular		X	Negativa para la presencia de micoplasmas cuando se cultiva en células y se trata con una tinción fluorescente.	riesgo de inyección de contaminantes al paciente	Según la monografía n.º 0158 de la Ph. Eur., edición actual.
Etapa 15: Dilución para ADO ≈ 7,5	Inactivación viral	Contenido de nitrógeno total	X		≤ 600 µg/mL	Control del contenido proteico antes del fraccionamiento viral. Un valor elevado podría afectar la eficacia de los pasos de fraccionamiento e inactivación. Un producto que no se ha inactivado totalmente puede suponer un riesgo de infección para el paciente	Este criterio de aceptación se basa en el estudio de validación de inactivación de la leucosis aviar y de micoplasmas (vea la sección 3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes extraños)
	Inactivación viral	Contenido de nitrógeno total	X		≤ 200 µg/mL	Control del contenido proteico antes de la inactivación viral. Un valor elevado podría afectar la eficacia de la inactivación. Un producto que no se ha inactivado totalmente puede suponer un riesgo de infección para el paciente	Este criterio de aceptación se basa en el estudio de validación de la inactivación de leucosis aviar y de micoplasmas (vea la sección 3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes extraños)

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

RA_0920056

Información confidencial/proprietaria
Página 19 de 28



Sanofi Pasteur

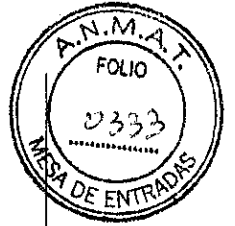
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

Sección 3.2.S.2.6

Desarrollo del proceso de elaboración

Etapa del proceso de elaboración en la que se realiza la prueba de control	CQA	Prueba	Estado de la prueba		Criterio de aceptación	Fundamentación del efecto sobre los CQA	Justificación del criterio de aceptación
			IPC	Liberación			
	pH	pH	X		7,2-7,5	Control del pH antes de la inactivación viral. Afecta la cinética de la inactivación y podría afectar la eficacia de la inactivación.	Este criterio de aceptación corresponde al pH de la solución PBS utilizada para la estandarización.
Etapa 20: Filtración esterilizante y dilución	Esterilidad bacteriana y fúngica	Carga microbiana antes de la filtración	X		≤100 UFC/100 mL	Control de la carga microbiana antes de la filtración. Afecta la saturación de la capacidad de retención del filtro, que produce un riesgo de inyección de contaminantes al paciente.	El criterio de aceptación para la carga microbiana se basa en los resultados del estudio de desafío microbiano realizado para validar la eliminación completa de la contaminación microbiana hasta este criterio de aceptación.
Etapa 21: Principio activo	Contenido de formaldehído	Contenido de formaldehído residual	X		≤85 µg/mL	Una cantidad alta puede inducir un riesgo de toxicidad para el paciente	La concentración de formaldehído objetivo para la inactivación de las cepas A de la gripe* es del 0,01 % (p/v), es decir, 100 µg/mL (etapa 19). Posteriormente, la suspensión se diluye en un factor de 1,2 (etapa 20). Por lo tanto, el contenido máximo de formaldehído en el principio activo es de 100 ÷ 1,2 µg/mL, redondeado a 85 µg/mL.
	Aspecto	Aspecto	X		Líquido ligeramente blanqueado y opalescente	Efecto sobre la homogeneización del producto antes de llenar los envases finales. Posible efecto sobre la identidad del producto en caso de incumplimiento del aspecto.	El criterio de aceptación se basa en datos históricos de las pruebas durante el proceso realizadas con los granules monovalentes de las vacunas antigripales.

KOXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A



RA_0920056

Información confidencial/proprietaria
Página 20 de 28

Sanofi Pasteur

Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

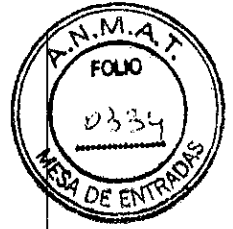
Sección 3.2.S.2.6
Desarrollo del proceso de elaboración

Etapa del proceso de elaboración en la que se realiza la prueba de control	CQA	Prueba	Estado de la prueba		Criterio de aceptación	Fundamentación del efecto sobre los CQA	Justificación del criterio de aceptación
			IPC	Liberación			
pH	pH		X		6,8-7,6	un valor inferior o superior del pH puede inducir una pérdida de eficacia debido a la modificación de las propiedades fisicoquímicas del producto	El criterio de aceptación se basa en datos históricos de las pruebas durante el proceso realizadas con los grandes monovalentes de las vacunas antigripales. Además, se necesita un pH neutro para la estabilidad del principio activo.
Contenido de endotoxinas bacterianas	Contenido de endotoxinas bacterianas		X		≤100 UI/mL	una cantidad alta puede inducir una reacción inflamatoria en el paciente.	El criterio de aceptación para el contenido de endotoxinas en el producto terminado está establecido en 100 UI/dosis (Ph. Eur., monografía 0158, edición actual). Para asegurar que el contenido de endotoxinas esté por debajo del límite de aceptación en la etapa de producto terminado, el principio activo no debe contener más de 100 UI de endotoxinas por mililitro.
Contenido de antígeno HA	Contenido de antígeno HA			X	Para formulación	Contenido de HA para la formulación un contenido menor puede inducir una inmunización insuficiente del paciente	El contenido de antígeno HA en el principio activo (PS) se considera indicador de la productividad (rendimiento). Dado que este parámetro depende de la cepa, no se pudo definir ningún criterio de aceptación.
Identificación viral (HA)	Identificación del antígeno HA			X	Positiva	Efecto sobre la identidad del producto; el producto inyectado no se ajusta a lo esperado Un antígeno inadecuado puede inducir una inmunización insuficiente del paciente contra la cepa estacional	Según la Ph. Eur. 0158, edición actual.

ROXANA MONTIEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

RA_0920056

Información confidencial/propietaria
Página 21 de 28



Sanofi Pasteur

Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

Sección 3.2.S.2.6
Desarrollo del proceso de elaboración

Etapa del proceso de elaboración en la que se realiza la prueba de control	CQA	Prueba	Estado de la prueba		Criterio de aceptación	Fundamentación del efecto sobre los CQA	Justificación del criterio de aceptación
			IPC	Liberación			
Identificación viral (NA)	Identificación de la neuraminidasa †			X	Positiva	Efecto sobre la identidad del producto, el producto inyectado no se ajusta a lo esperado Un antígeno inadecuado puede inducir una inmunización insuficiente del paciente contra la cepa estacional	Segun la Ph. Eur. 0158, edición actual.
Identificación viral (NA)	Actividad enzimática de la neuraminidasa †			X	Presencia de actividad de la neuraminidasa	Efecto sobre la identidad del producto, el producto inyectado no se ajusta a lo esperado Un antígeno inadecuado puede inducir una inmunización insuficiente del paciente contra la cepa estacional	Segun la Ph. Eur. 0158, edición actual.
Esterilidad bacteriana y fúngica	Esterilidad bacteriana y fúngica			X	Sin multiplicación microbiana	riesgo de inyección de contaminantes al paciente	Segun la Ph. Eur. 0158, edición actual, el criterio de aceptación ("ausencia de multiplicación microbiana") cumple con el método n.º 2.6.1 de la Ph. Eur.
Inactivación viral	Virus infecciosos residuales			X	Ausencia de virus infecciosos residuales	Un producto que no se ha inactivado totalmente puede suponer un riesgo de infección para el paciente	Segun la Ph. Eur. 0158, edición actual.
Contenido de octoxinol 9	Contenido de octoxinol 9			X	≤800 µg/mL	Una cantidad alta puede inducir un riesgo de toxicidad para el paciente	El contenido máximo de octoxinol 9 en el DS se calcula en el DS de la TIV de la siguiente manera: 560 µg/mL × 1,7/1,2 = 793,33 µg/mL, redondeado a 800 µg/mL; con: - - 560 µg/mL, especificación para el contenido de octoxinol 9 de la TIV en la etapa de DS - 1,7: Factor de dilución de la TIV en la etapa 20 - 1,2: Factor de dilución de la TIV en la etapa 20

RA_0920056

Información confidencial/propietaria
Página 22 de 28

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.




Sanofi Pasteur

Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

Sección 3.2.S.2.6
Desarrollo del proceso de elaboración

* Las cepas de gripe A requieren una concentración de formaldehído más alta que las cepas de gripe B para su inactivación. Como presentan el contenido de formaldehído más desfavorable, se consideran para el cálculo del límite de aceptación.

† Realizada con los tres primeros lotes de principio activo elaborados a partir de un nuevo lote de siembra de trabajo.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0920056

Información confidencial/propietaria
Página 23 de 28





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

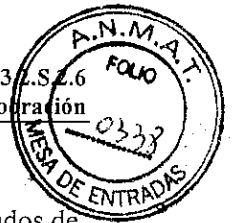
Durante la elaboración del DS, los diferentes tiempos de retención con la duración y temperatura de procesamiento son los siguientes:

- 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 $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 $0,45\text{ }\mu\text{m}$. Se puede aplicar un período máximo de duración del almacenamiento de 84 horas a $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El estudio de validación de estos tiempos de retención comparó el cumplimiento de los resultados de los parámetros bacteriológicos para los lotes almacenados durante 12 o 24 horas (que se considera el tiempo de retención habitual) y para los lotes almacenados entre 36 y 96 horas. Los estudios de validación presentados a continuación se realizaron con los principios activos (DS) de la TIV elaborados con un factor de dilución de 1,7 en la etapa 20 del proceso de elaboración. Estas validaciones son aplicables al DS de la vacuna antigripal tetravalente (QIV) elaborado con un factor de dilución de 1,2 en la etapa 20, ya que la introducción del cambio del factor de dilución tiene lugar después del tiempo de retención.

En función de la etapa, los parámetros bacteriológicos estudiados y sus criterios de aceptación fueron todos o solo algunos de los siguientes:

- Esterilidad en la etapa 21. El criterio de aceptación era "ausencia de multiplicación bacteriana" (criterios de aceptación de la especificación del DS).
- Contenido de endotoxinas en la etapa 21. El criterio de aceptación era $\leq 100\text{ UI/mL}$ (criterios de aceptación del control durante el proceso en la etapa 21 del DS).
- Carga microbiana en la etapa 17 (para el tiempo de retención en las etapas 9, 11 y 14). El parámetro fue monitoreado con un límite de alerta $\leq 250\text{ UFC/mL}$.
- Carga microbiana en la etapa 20 (para el tiempo de retención en la etapa 19): El criterio de aceptación era $\leq 100\text{ UFC/100 mL}$ (criterios de aceptación del control durante el proceso en la etapa 20 del DS).



La validación de la duración del almacenamiento ha consistido en demostrar que los resultados de los parámetros bacteriológicos son independientes de las duraciones validadas de almacenamiento, mediante una prueba de independencia de χ^2 .

Según los datos disponibles, la validación de los tiempos de retención de las diferentes etapas se llevó a cabo con los lotes elaborados durante períodos diferentes.

Validación del tiempo de retención en la etapa 9

El producto es el mismo tanto en la etapa 8 como en la 9. La única diferencia es que en la etapa 8 el producto se almacena en un tanque de acero inoxidable, mientras que en la etapa 9 el producto se almacena en varios bidones de 50 litros. La etapa 9 se validó como el caso más desfavorable; por lo tanto, esta validación es aplicable para la etapa 8.

Se analizaron los resultados de las pruebas de esterilidad de 613 lotes almacenados hasta 84 horas después de la etapa 9. Todos los lotes cumplieron las especificaciones.

Los resultados de endotoxinas en función de la duración del almacenamiento después de la etapa 9 se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de endotoxinas en función de la duración del almacenamiento después de la etapa 9

Duración del almacenamiento	Contenido de endotoxinas (etapa 21)			
	Número de lotes	Número de lotes que pasaron la prueba	Número de lotes que no pasaron la prueba	Porcentaje de lotes que pasaron la prueba
12 h	518	517	1	99,81%
36 h	35	34	1	97,14%
60 h	56	54	2	96,43%
84 h	4	4	0	100,00%

El número total de lotes de cada clase (número de lotes que pasaron la prueba y número de lotes que no pasaron la prueba) no fue de al menos 5, por lo tanto no se puede utilizar la prueba de independencia de χ^2 . No obstante, para cada clase, no hay más de 2 lotes que no cumplan y la frecuencia de cumplimiento de los lotes es de al menos 96 %, por lo tanto, la duración del almacenamiento en la etapa 9 no afecta el contenido de endotoxinas en la etapa 21.

Validación del tiempo de retención en la etapa 11

Se analizaron los resultados de las pruebas de esterilidad de 1096 lotes almacenados hasta 84 horas después de la etapa 11. Todos los lotes cumplieron las especificaciones.

Los resultados de endotoxinas y carga microbiana en función de la duración del almacenamiento en la etapa 11 se presentan en la Tabla 6.

