



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.P.2
Desarrollo farmacéutico

Tabla 4: Derivación de los lotes de QIV para los lotes de FP utilizados en la validación del aumento de escala del tamaño de lote de FP en la planta de VDR

FORMULACIÓN				LLENADO ASÉPTICO					Ubicación del análisis de los lotes y los datos de estabilidad en el DTC
N.º de lote de PFAG	Fecha de elaboración	Escala del lote	Lugar	Número de lote de FP correspondiente	Fecha de elaboración	Tamaño del lote (jeringas)	Tipo de tapón-émbolo	Lugar	
FDV02380	03 DIC 2014	1 000 L	VDR	FDNC2173	12 ENE 2015	914 159*	Clorobutilo	VDR	3.2.P.5.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
FDV02381	18 DIC 2014	1 000 L	VDR	FDNC2199	28 de enero de 2015	911 478*	Clorobutilo	VDR	3.2.P.5.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
FDV02421	02 OCT 2015	1 000 L	VDR	FDNC2478	12 OCT 2015	906 847*	Clorobutilo	VDR	3.2.P.5.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3

* En el marco del aumento de escala del tamaño máximo teórico de lote de FP en la planta de VDR, de 700 000 unidades a 1 000 000 unidades (correspondiente a 500 L del PFAG consumido), los dos lotes de validación de FP (FDNC2173 y FDNC2199) y el lote de validación adicional del FP (FDNC2478) respaldan el cambio de tamaño de lote de FP en la planta de VDR, ya que tienen un tamaño de lote de FP en jeringas correspondiente a aproximadamente 500 L de PFAG consumido.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Con respecto a la actualización de dos rangos operativos asociados a dos parámetros críticos del proceso (CPP) en la etapa de FP en la planta de VDR y LTT (es decir, aumento de la velocidad de flujo de filtración y volumen de filtración por superficie), se llevó a cabo otro estudio de retención bacteriana con el fin de asegurar el proceso de llenado (vea la sección 2.3.P.3 Elaboración). Este estudio actualizado de retención bacteriana tomó en cuenta el volumen más alto de PFAG consumido para ambas plantas de llenado (es decir, 500 L). Como el tamaño del lote de FP en la planta de LTT corresponde a una dosis de 400 L de PFAG consumido, este estudio no afecta el ejercicio de validación del FP realizado en la planta de LTT. Además, las condiciones operativas para el proceso de llenado no se han modificado durante todos los ejercicios de validación del FP para ambas plantas de llenado (planta de VDR y LTT).

Estos nuevos rangos operativos se describen en la sección 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración y la sección 3.2.P.3.3. Descripción del proceso de elaboración y controles del proceso

3.1.2 Resultados de los lotes utilizados en los estudios clínicos GQM02 y GQM09

La uniformidad farmacéutica queda demostrada en el archivo de registro con los lotes producidos a partir de 2014. Además, los estudios de seguridad e inmunogenicidad en niños (GQM02 y GQM09) se consideran fundamentales para evaluar la inmunogenicidad de la QIV en niños, así como para la evaluación de su seguridad.

3.1.2.1 Análisis de lotes

Los resultados de los lotes clínicos de PFAG y FP de QIV se resumen en la Tabla 5, en la Tabla 6 y en la Tabla 7.



Tabla 5: Resultados de las pruebas de liberación del lote de PFAG FDV02238 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09

Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación	Número de lote
			FDV02238
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ph. Eur., 2.6.1, edición actual	Sin multiplicación microbiana	Sin multiplicación microbiana.
Contenido de formaldehído libre	Método interno	≤60 µg/mL	37 µg/mL
Contenido proteico total	Método interno basado en la Ph. Eur. 2.5.9. edición actual y Ph. Eur. 2.5.33, edición actual (método 7, procedimiento A).	≤600 µg/mL	350 µg/mL
Contenido de ovoalbúmina	Ph. Eur., 2.7.1, edición actual	≤100 ng/mL	13 ng/mL
Proporción [contenido proteico total/contenido de antígeno hemaglutinina (HA)]*	/ Por cálculo	≤ 6	2

* Los resultados del contenido de antígeno HA [obtenidos como prueba de control durante el proceso (IPC) en la etapa de PFAG] utilizados para el cálculo de la proporción [contenido proteico total/contenido de antígeno HA] se presentan a continuación en la Tabla 6.

Los resultados de la proporción [contenido proteico total/contenido de antígeno HA] del lote de PFAG se obtuvieron utilizando los resultados del contenido proteico total (como parte de las pruebas de liberación) y los resultados adicionales del contenido de HA determinado como prueba de IPC en la etapa de PFAG. Los resultados de IPC se presentan a continuación en la Tabla 6.

Tabla 6: Contenido de antígeno HA en µg/dosis (resultados de IPC), lote de PFAG FDV02238 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09

Cepa	Referencia al método	Criterio de aceptación	FDV02238†
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual*	Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa en la etapa de FP. El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido estimado de antígeno hemaglutinina no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa.	20 (19-22)
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)			19 (18-21)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)			20 (18-22)
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)			18 (17-19)

* La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de inmunodifusión radial simple (SRID) para las cepas A y por el método de SRID bivalente para las cepas B, vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos.

† Se realizó un análisis para la prueba de contenido de antígeno HA en las cepas A y las cepas B.

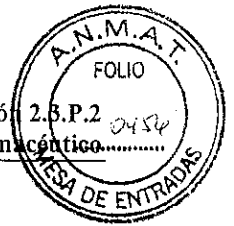


Tabla 7: Resultados de las pruebas de liberación del lote de PFAG S4443 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09

Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación	Número de lote
			S4443†
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ph. Eur., 2.6.1, edición actual	Sin multiplicación microbiana	Sin multiplicación microbiana.
Aspecto	Ph. Eur., 2.9.20, edición actual	Líquido incoloro y opalescente	Líquido incoloro, opalescente
pH	Ph. Eur., 2.2.3, edición actual	6,8-7,6	7,3
Volumen extraíble	Ph. Eur., 2.9.17, edición actual	≥ volumen nominal	Cumple
Identificación del antígeno HA	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual*	Identificación positiva para las 4 cepas	Positiva
Contenido de antígeno HA (µg/dosis) A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata).		Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido estimado de antígeno HA no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa.	20 (17-23) 19 (18-20) 20 (17-24) 17 (16-18)
Contenido de endotoxinas bacterianas	Ph. Eur., 2.6.14, edición actual	< 100 UI/dosis	<0,25
Toxicidad anormal‡	Ph. Eur., 2.6.9, edición actual	Ausencia de muertes o de signos de enfermedad en los 7 días siguientes a la inoculación.	Cumple

* La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de SRID para las cepas A y por el método de SRID bivalente para las cepas B.

† Se realizó un análisis para la prueba de contenido de antígeno HA en las cepas A y en las cepas B.

‡ La prueba de toxicidad anormal solo se realiza en los diez primeros lotes



3.1.2.2 Datos de estabilidad

Condiciones de estudio

Las condiciones de almacenamiento y la frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad del PFAG se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8: Condiciones de almacenamiento y frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad del PFAG

Condición	Duración	Frecuencia de las pruebas
Condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	2 meses	T0, 1 y 2 meses

Las condiciones de almacenamiento y la frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad del FP se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9: Condiciones de almacenamiento y frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad del FP

Condición	Duración	Frecuencia de las pruebas
Condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	12 meses	T0, 1, 3, 6, 9 y 12 meses
Condiciones aceleradas de almacenamiento $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	30 días	T0, 7, 14 y 30 días

Métodos y criterios de aceptación

Los métodos de prueba y los criterios de aceptación para los estudios de estabilidad se describen en la Tabla 10 para el PFAG y el FP.



Tabla 10: Métodos y criterios de aceptación

Prueba	Etapa analizada		Referencia al método	Criterio de aceptación
	PFAG	FP		
Aspecto	x	x	Ph. Eur., 2.9.20, edición actual	Líquido incoloro y opalescente
pH	x	x	Ph. Eur., 2.2.3, edición actual	6,8-7,6
Contenido de octoxinol 9	x	NR*	Método interno Descrito en la sección 3.2.S.4.5 Justificación de las especificaciones	≤445 µg/mL
Contenido de antígeno hemaglutinina (HA)	x	x	Ph. Eur., 2.7.1, edición actual Descrito en la sección 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos†	Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido estimado de antígeno HA no es inferior a 12 µg/dosis por cada cepa
Esterilidad bacteriana y fúngica§	x	x	Ph. Eur., 2.6.1, edición actual	Sin multiplicación microbiana
Volumen extraíble §	NR	x	Ph. Eur., 2.9.17, edición actual	≥ volumen nominal
Prueba de integridad del cierre del envase (CCIT) §	NR	x	Método interno Descrito en la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad	Cumple si se demuestra la integridad de todas las muestras representativas de un lote.
Contenido de endotoxinas bacterianas §	NR	x	Ph. Eur., 2.6.14, edición actual	< 100 UI/dosis

* NR: No realizada

† La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de SRID para las cepas A y por el método de SRID bivalente para las cepas B.
Se realizaron tres análisis independientes en todos los momentos de medición, excepto en T0, y se calculó el promedio ponderado según el método n.º 5.3 de la Ph. Eur., edición actual.

§ Pruebas realizadas solo en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, a +5 °C ± 3 °C

Resultados y conclusión

Los resultados detallados obtenidos para las condiciones de almacenamiento a largo plazo y aceleradas se presentan en la sección 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración.

- Estudio de estabilidad del PFAG en condiciones de almacenamiento a largo plazo:
Tras 2 meses de almacenamiento del lote de PFAG FDV02238 en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, a +5°C ± 3 °C, los resultados de estabilidad muestran que:
 - Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran ninguna degradación del producto.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
ARQDERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

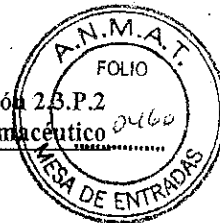


- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables después de 2 meses de almacenamiento.
- Los resultados de octoxinol 9 son estables, teniendo en cuenta la variabilidad del método analítico;
- Los resultados del contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación después de 2 meses de almacenamiento a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ y son estables;
- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el criterio de aceptación.

A $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 meses, todos los resultados de estabilidad cumplen los criterios de aceptación. El PFAG almacenado en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en envases de acero inoxidable es estable hasta 2 meses.

- Estudio de estabilidad del FP en condiciones de almacenamiento a largo plazo:
Tras 12 meses de almacenamiento del lote de FP S4443 en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, a $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, los resultados de estabilidad muestran que:
 - Los resultados del pH cumplen los criterios de aceptación y son estables.
 - Todos los resultados del contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación. Para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2), se observa una ligera disminución de $1\text{ }\mu\text{g/dosis}$ (5,3 %) después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ más allá de la variabilidad del método analítico, que es del 3 %. Los resultados son estables para las otras tres cepas, teniendo en cuenta la variabilidad del método analítico.
 - Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran ninguna degradación del producto.
- Estudio de estabilidad del FP en condiciones aceleradas de almacenamiento, resultados:
Tras 30 días de almacenamiento del lote S4443 de FP en condiciones aceleradas, es decir, a $+25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, los resultados de estabilidad muestran que:
 - Los resultados del pH cumplen el límite de acción (correspondiente al criterio de aceptación establecido para las condiciones reales) y son estables;
 - Todos los resultados del contenido de antígeno HA cumplen el límite de acción (correspondiente al criterio de aceptación establecido para las condiciones reales);
 - Los resultados de aspecto cumplen el límite de acción (correspondiente al criterio de aceptación establecido para las condiciones reales) y, por lo tanto, no muestran ninguna degradación del producto.

A $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 meses, todos los resultados de estabilidad cumplen los criterios de aceptación. El FP almacenado en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ es estable hasta 12 meses.



3.2 Atributos críticos de calidad y estrategia de control del producto farmacéutico

3.2.1 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).

3.2.2 Metodología

Los CQA para la QIV se definen con el fin de asegurar la eficacia y la seguridad del producto farmacéutico (DP). Los CQA se identificaron con base en 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.P.2.3 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.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración.



3.3 Desarrollo del método para justificar el desarrollo del proceso de elaboración

3.3.1 Contexto del contenido de antígeno HA e identificación por SRID

El contenido de antígeno HA en el DP se determina mediante inmunodifusión radial simple (SRID) con base en antisueros específicos para las cepas y los antígenos de referencia. Debido a la reactividad cruzada de las cepas B, el método de SRID utilizado para controlar las cepas B en lotes de DP se realiza, desde 2013, con un antígeno estándar de referencia bivalente, mientras que las cepas A se controlan mediante el método clásico de SRID.

A lo largo del desarrollo de la QIV, las pruebas de SRID en el DP se realizaron en varios laboratorios con la validación asociada del método, mientras que las prueba de SRID en el DS siempre se realizaron en un solo laboratorio. En 2013, se transfirió el método bivalente del laboratorio de MLE al laboratorio de VDR, y se utilizó para verificar el lote utilizado en los estudios clínicos GQM02 y GQM09. En 2014, los nuevos lotes producidos, utilizados en el estudio clínico GQM11 y en el estudio de validación de 400 L, se analizaron en el laboratorio de MLE. Los siguientes lotes de validación (1000 L) se analizaron en el laboratorio de VDR, al igual que los lotes de validación posteriores y los lotes comerciales futuros. Se garantizó el acuerdo entre ambos laboratorios para las pruebas de potencia mediante SRID:

- En primer lugar por la transferencia formal realizada en 2013 del método bivalente en el DP del laboratorio de MLE al laboratorio de VDR y luego, la validación posterior antes de las pruebas de los lotes para GQM02 y GQM09.
- Posteriormente, en 2014, por la estrategia de la compañía de validar individualmente el método de SRID en cada planta utilizando los mismos criterios de validación y la misma forma de evaluar la exactitud (solo hubo una ligera diferencia en el criterio de aceptación para la especificidad).

El procedimiento de la prueba de SRID y su validación, realizados en el laboratorio de MLE y utilizados para el control de los lotes clínicos y de validación de GQM11, se describen a continuación, mientras que el procedimiento de la prueba de SRID y su validación, realizados en el laboratorio de VDR y utilizados para el control de los lotes de validación de 1000 L, se describen en la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos y 3.2.P.5.3 Validación de los procedimientos analíticos.

3.3.2 Resumen del procedimiento analítico para la identificación y el contenido de antígeno HA utilizado para los lotes clínicos y de validación de GQM11

La cuantificación del antígeno HA realiza mediante el método de SRID de conformidad con el método 2.7.1. "Métodos inmunoquímicos" de la Ph. Eur., edición actual. Dado que la monografía sólo constituye una guía general, a continuación se proporciona una descripción del método analítico con más detalle.

Después del tratamiento con un detergente (Zwittergent), se difunden diluciones diferentes de la muestra de prueba y del antígeno de referencia en un gel de agarosa que contiene un antisuero específico. Se trata de un antisuero policlonal específicamente dirigido contra el antígeno HA gripal objetivo. Luego de la difusión completa se visualiza el anillo de precipitación de cada dilución de muestra y referencia mediante tinción (azul de Coomassie) y después se miden.



Se determina el contenido de antígeno HA para cada cepa mediante la ecuación de la curva de calibración establecida a partir de la referencia.

Debido a la reactividad cruzada entre cepas B de la vacuna QIV, el método de SRID se basa en un antígeno estándar de referencia bivalente.

El procedimiento de la prueba de SRID, realizado en el laboratorio de MLE y utilizado para el control de los lotes clínicos y de validación de GQM11 (S4456, S4457 y S4458, y el PFAG asociado) se describe en su totalidad en la sección 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración. Este método se utilizó tanto para las pruebas de liberación como para las pruebas durante los estudios de estabilidad de estos lotes.

3.3.3 Validación del resumen del procedimiento analítico para la identificación y el contenido de antígeno HA utilizado para los lotes clínicos y de validación de GQM11

A continuación se describe la validación del método del procedimiento de prueba de SRID que se utiliza para la cuantificación y la identificación del antígeno HA, realizada en el laboratorio de MLE.

La validación de la cuantificación y la identificación del antígeno HA mediante SRID se lleva a cabo en el lote de PFAG FDV02328, para las cepas y las referencias siguientes:

- A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) (antígeno NIBSC 13/164, antisuero NIBSC 12/108);
- A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) (antígeno NIBSC 13/116, antisuero NIBSC 13/178);
- B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) con antígenos bivalentes:
 - antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134, antisuero TGA AS397-1;
 - antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134, antisuero TGA AS397-1;
- B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) con antígenos bivalentes:
 - antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134, antisuero NIBSC 13/182;
 - antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134, antisuero NIBSC 13/182.

Notas:

- Para las cepas B, la validación se realizó con 2 lotes de referencia diferentes: la referencia actual, TGA 2011/89B (nivel bajo de reserva) y el nuevo lote por utilizar (TGA 2014/101B)
- Como la única diferencia entre las etapas de PFAG y de FP es el paso de llenado, los resultados de esta validación se aplican también al FP.

Como el procedimiento es un ensayo cuantitativo, las características estudiadas son la especificidad, la precisión, la linealidad y la exactitud. Los resultados de la validación, así como los criterios de aceptación, se resumen a continuación en la Tabla 11.

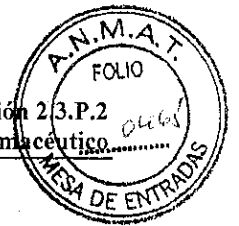


Tabla 11: Resumen de los resultados de la validación, método de SRID

Característica	Criterio de aceptación	Resultado
Especificidad	Se deben ver anillos con un aspecto significativamente diferente de los de las cepas analizadas en la validación o ausencia de anillos.	Ausencia de anillos con las cepas: <ul style="list-style-type: none">• A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1);• A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2);• B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria). Con respecto a las cepas estudiadas, aparece un anillo no medible con la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) en presencia del antisuero de B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria). Los anillos son significativamente diferentes de los anillos del antisuero de referencia. El método es específico para las 4 cepas.



Característica	Criterio de aceptación	Resultado
Precisión	El intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia no debe ser mayor que $\pm x/ 1,2$	<p><u>Cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Media general: $\bar{m} = 1,531$ que equivale en expresión aritmética a 34,0 $\mu\text{g/mL}$ Las desviaciones estándar relativas de la repetibilidad y de la precisión intermedia son iguales a: $\text{DER}_r = 4,6\%$ y $\text{DER}_R = 6,0\%$ Intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia: - (k = 1 corrida y n = 1 medición (liberación): $\pm 0,055$ que equivale a $x/\pm 1,1$ en notación aritmética. - k = 3 corridas y n = 1 medición (estabilidad): $\pm 0,032$ que equivale a $x/\pm 1,1$ en notación aritmética. <p><u>Cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Media general: $\bar{m} = 1,539$ que equivale en expresión aritmética a 34,6 $\mu\text{g/mL}$ Las desviaciones estándar relativas de la repetibilidad y de la precisión intermedia son iguales a: $\text{DER}_r = 5,1\%$ y $\text{DER}_R = 6,2\%$ Intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia: - (k = 1 corrida y n = 1 medición (liberación): $\pm 0,064$ que equivale a $x/\pm 1,2$ en notación aritmética. - k = 3 corridas y n = 1 medición (estabilidad): $\pm 0,037$ que equivale a $x/\pm 1,1$ en notación aritmética.



Característica	Criterio de aceptación	Resultado
Precisión	<ul style="list-style-type: none"> El intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia no debe ser mayor que $\pm x/ 1,2$ 	<p><u>Cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (bivalente):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Media general: $\bar{m} = 1,566$ que equivale en expresión aritmética a 36,8 $\mu\text{g/mL}$ • Las desviaciones estándar relativas de la repetibilidad y de la precisión intermedia son iguales a: $\text{DER}_r = 9,4\%$ y $\text{DER}_R = 10\%$ • Intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia: - k = 2 corridas y n = 1 medición (liberación): $\pm 0,076$ que equivale a $x/\pm 1,2$ en notación aritmética. - k = 3 corridas y n = 1 medición (estabilidad): $\pm 0,062$ que equivale a $x/\pm 1,2$ en notación aritmética. • <u>Antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Media general: $\bar{m} = 1,574$ que equivale en expresión aritmética a 37,5 $\mu\text{g/mL}$ • Las desviaciones estándar relativas de la repetibilidad y de la precisión intermedia son iguales a: $\text{DER}_r = 4,0\%$ y $\text{DER}_R = 4,4\%$ • Intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia: - k = 2 corridas y n = 1 medición (liberación): $\pm 0,028$ que equivale a $x/\pm 1,1$ en notación aritmética. - k = 3 corridas y n = 1 medición (estabilidad): $\pm 0,023$ que equivale a $x/\pm 1,1$ en notación aritmética.



Característica	Criterio de aceptación	Resultado
Precisión	El intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia no debe ser mayor que $\pm x/ 1,2$	<p><u>Cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (bivalente):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Media general: $\bar{m} = 1,517$ que equivale en expresión aritmética a 32,9 $\mu\text{g/mL}$ • Las desviaciones estándar relativas de la repetibilidad y de la precisión intermedia son iguales a: $\text{DER}_r = 7,2\% \text{ y } \text{DER}_R = 9,5\%$ • Intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia: <ul style="list-style-type: none"> - k = 2 corridas y n = 1 medición (liberación): $\pm 0,062$ que equivale a $x/\pm 1,2$ en notación aritmética. - k = 3 corridas y n = 1 medición (estabilidad): $\pm 0,050$ que equivale a $x/\pm 1,1$ en notación aritmética. • <u>Antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Media general: $\bar{m} = 1,534$ que equivale en expresión aritmética a 34,2 $\mu\text{g/mL}$ • Las desviaciones estándar relativas de la repetibilidad y de la precisión intermedia son iguales a: $\text{DER}_r = 5,2\% \text{ y } \text{DER}_R = 15\%$ • Intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia: <ul style="list-style-type: none"> - k = 2 corridas y n = 1 medición (liberación): $\pm 0,095$ que equivale a $x/\pm 1,2$ en notación aritmética. - k = 3 corridas y n = 1 medición (estabilidad): $\pm 0,077$ que equivale a $x/\pm 1,2$ en notación aritmética.



Característica	Criterio de aceptación	Resultado
Linealidad	$P_{\text{linealidad}} \leq 0,01$	Donde X = concentración teórica prevista de HA (log[$\mu\text{g}/\text{mL}$]) e
	$P_{\text{Falta de ajuste}} > 0,05$	Y = concentración medida de antígeno HA (log[$\mu\text{g}/\text{mL}$]).
		<u>Cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1):</u>
		$P_{\text{linealidad}} < 0,0001$ $P_{\text{falta de ajuste}} = 0,88$ $Y = -0,024 + 1,005 X$ $R^2 = 0,9895$ Rango de linealidad: [16,5-46,8] $\mu\text{g}/\text{mL}$
		<u>Cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2):</u>
		$P_{\text{linealidad}} < 0,0001$ $P_{\text{falta de ajuste}} = 0,85$ $Y = 0,104 + 0,960 X$ $R^2 = 0,9918$ Rango de linealidad: [16,0-45,8] $\mu\text{g}/\text{mL}$
		<u>Cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (bivalente):</u>
		• <u>Antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134:</u>
		$P_{\text{linealidad}} < 0,0001$ $P_{\text{falta de ajuste}} = 0,83$ $Y = 0,090 + 0,962 \cdot X$ $R^2 = 0,9814$ Rango de linealidad: [15,4-42,9] $\mu\text{g}/\text{mL}$
		• <u>Antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134:</u>
		$P_{\text{linealidad}} < 0,0001$ $P_{\text{falta de ajuste}} = 0,18$ $Y = 0,093 + 0,963 \cdot X$ $R^2 = 0,9939$ Rango de linealidad: [15,4-43,3] $\mu\text{g}/\text{mL}$
		<u>Cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (bivalente):</u>
		• <u>Antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134:</u>
		$P_{\text{linealidad}} < 0,0001$ $P_{\text{falta de ajuste}} = 0,84$ $Y = -0,058 + 1,012 X$ $R^2 = 0,9458$ Rango de linealidad: [15,8-45,1] $\mu\text{g}/\text{mL}$



Característica	Criterio de aceptación	Resultado
Exactitud	La recuperación porcentual promedio calculada para los 4 niveles de concentración teórica debe estar entre el 80 % y el 120 %.	La recuperación porcentual promedio y sus límites de confianza del 95 % son los siguientes: • <u>Cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1):</u> 108 % [105%-110%] • <u>Cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2):</u> 112 % [110%-114%] • <u>Cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (bivalente):</u> • Antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134: 109 % [106 % - 112 %] • Antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134: 110% [108% - 112 %] • <u>Cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (bivalente):</u> • Antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134: 91 % [87 %-96 %] • Antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134: 86 % [82 %-91 %]

Se puede concluir que el método de SRID es válido para los estudios de estabilidad y liberación en las etapas de PFAG y FP, para identificar y cuantificar el antígeno HA en la QIV para las cepas:

- A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1);
- A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2);
- B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (bivalente) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134);
- B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (bivalente) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134);
- B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata) (bivalente) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134);
- y B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata) (bivalente) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134).

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S.A.



3.4 Verificación de las condiciones del transporte

3.4.1 Consideraciones sobre las buenas prácticas de manufactura

Con base en la sección 6 del anexo 15 de las "Guías europeas para las buenas prácticas de manufactura para productos medicinales de uso humano y veterinario", se consideraron los siguientes puntos para la verificación del transporte del producto farmacéutico (DP):

- El producto farmacéutico se transporta desde las plantas de elaboración según las condiciones definidas en la sección 3.2.P.3.3. Descripción del proceso de elaboración y controles del proceso, que se recuerdan a continuación;
- Las rutas de transporte están claramente definidas como lo indican los diferentes fabricantes del DP en la sección 3.2.P.3.1 Fabricantes, y se detallan a continuación;
- El PCA identificó la integridad de los tanques de llenado estériles como un CPP durante el almacenamiento del PFAG y la temperatura como un CPP para el almacenamiento del PFAG y del FP. Estos dos parámetros se controlan durante el transporte, como se explica en la sección 3.4.3 (para el transporte del PFAG) y en la sección 3.4.4 (para el transporte del FP). Además, los estudios de estabilidad realizados con el FP en condiciones aceleradas de almacenamiento están disponibles en caso de una desviación de la temperatura durante el transporte. Los detalles de los estudios de estabilidad y los datos de estabilidad del FP se presentan en la sección 2.3.P.8 Estabilidad.
- El monitoreo y el registro continuo de la temperatura durante el transporte del DP está bajo control, como se muestra en el estudio de la cualificación presentado en la sección 3.4.4.

3.4.2 Condiciones de transporte

Según se describe en la sección 3.2.P.3.3 Descripción del proceso de elaboración y controles del proceso y según se especifica en la EMA "Quality of Medicines Questions and Answers" [Calidad de los medicamentos, preguntas y respuestas] sobre la información necesaria con respecto al transporte del DP entre las distintas plantas, los acuerdos para el transporte del DP se resumen a continuación.

El transporte del DP entre las plantas del fabricante (las plantas de Marcy l'Etoile (MLE), Val de Reuil (VDR) y de los subcontratistas) se realiza en camiones con temperatura monitoreada, a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, correspondiente a las condiciones de almacenamiento a temperatura real del PFAG y del FP.

Durante todo el transporte, las condiciones de transporte cumplen las condiciones de almacenamiento del DP (es decir, temperatura e integridad de los sellos).

Además, antes de que se realice transporte del DP con una compañía de transporte, se firma un acuerdo técnico entre Sanofi Pasteur y la compañía de transporte.



3.4.3 Transporte del PFAG desde la planta de VDR hasta la planta de Le Trait

El PFAG se transporta a la planta de Le Trait para llenar las jeringas. Ya se ha realizado la verificación para el transporte del PFAG desde la planta de VDR hasta la planta de Le Trait. El resultado de esta verificación se presenta en las secciones siguientes.

Para la verificación del transporte, se transportó el PFAG en el tanque de llenado estéril de acero inoxidable con capacidad de 400 L en camiones con la temperatura monitoreada a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, bajo presión. La duración del transporte de menos de 24 horas.

Cabe señalar que se ha validado una vida útil de dos meses para el PFAG cuando se almacena a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ en un tanque de acero inoxidable de llenado estéril. Consulte la sección 2.3.P.8 Estabilidad Los estudios de estabilidad realizados en tres lotes de 400 L y tres lotes de 1 000 L demostraron que el PFAG es estable hasta 2 meses, cuando se almacena en un tanque de acero inoxidable de llenado estéril a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. Cabe destacar que este estudio también abordó la pureza microbiana del PFAG durante el almacenamiento, ya que la prueba de esterilidad se realizó en cada momento de medición.

El transporte del PFAG se verificó en tres días diferentes, en tres lotes de PFAG diferentes (FDV02328, FDV02329 y FDV02330). La temperatura se registró durante todo el transporte y la presión se verificó en el momento de la salida (planta de VDR) y de la llegada (planta de Le Trait). La temperatura y presión se presentan en la sección 3.2.P.2.3 Desarrollo farmacéutico. Además, los tres lotes de PFAG transportados se analizaron en comparación con las especificaciones de liberación de rutina que aparecen en la sección 2.3.P.5 Control.

Los datos de presión, temperaturas y liberación del PFAG cumplen con las especificaciones. El transporte del PFAG desde la planta de VDR hasta la planta de Le Trait se considera verificado.

3.4.4 Transporte del FP


El FP se transporta desde la planta de VDR hasta las plantas de acondicionamiento secundario (planta de MLE, planta del CRNA de Bélgica, planta de Le Trait y planta de Sanofi Aventis Zrt de Budapest) en camiones con temperatura monitoreada ($+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$).

Se llevaron a cabo las siguientes verificaciones del transporte:

- Resultados de la cualificación del transporte entre la planta de VDR y la planta de MLE;
- Verificación del transporte del FP entre la planta de Le Trait y la planta de VDR.

Con respecto a las rutas de transporte en Francia, la ruta de transporte entre la planta de VDR y la de MLE es representativa en términos de frecuencia (transporte diario de productos de SP durante todo el año), en términos de variabilidad de las cargas transportadas debido a las actividades de transporte de vacunas y en términos de condiciones de almacenamiento (es decir, a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$).

El resultado de estas dos verificaciones del transporte se presenta en los siguientes párrafos.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



3.4.4.1 Cualificación del transporte entre la planta de VDR y la planta de MLE

Protocolo de cualificación del transporte

La cualificación se realiza para demostrar que los camiones con temperatura monitoreada mantienen satisfactoriamente la temperatura del transporte en el intervalo de $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$.

La cualificación también permite verificar que se tiene en cuenta el control del diseño de las instalaciones que se indica en el acuerdo técnico por parte de la compañía de transporte, y aborda el control de la distribución de la temperatura del remolque vacío; la calibración de la sonda de temperatura; el control de la capacidad de refrigeración de la unidad de enfriamiento; el control de la capacidad de aislamiento del remolque y el concepto de mantenimiento periódico.

Esta cualificación se realiza según el protocolo siguiente.

Pruebas

Monitoreo de la temperatura para determinar el mapeo de temperaturas en el remolque en las condiciones más desfavorables.

Condiciones de la cualificación

El mapeo de temperaturas se realizó en las siguientes condiciones:

- Se enviaron tres cargas en las condiciones más desfavorables entre la planta de VDR y la planta de MLE; la carga total es la carga más desfavorable porque crea un efecto máximo de barrera a la circulación del flujo de aire en el remolque.
- Se colocaron dieciséis registradores de temperatura en cada uno de los 3 camiones, además del registrador que se utiliza en condiciones de rutina y de los dos registradores del remolque.

Conclusión

El análisis de mapeo de temperaturas demostró que:

- se mantiene el intervalo de temperaturas de $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ en el camión;
- se define la posición del registrador de temperatura utilizado en condiciones de rutina, y es representativo de la temperatura en el camión;
- se identifica el punto frío y está bajo control mediante uno de los dos registradores del remolque.

En conclusión, el transporte en camión con temperatura monitoreada ($+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$) queda cualificado.

La cualificación se realizó para la ruta representativa del transporte en Francia, es decir, entre la planta de VDR y la de MLE.



3.4.4.2 Verificación del transporte entre la planta de Le Trait y la planta de VDR

Protocolo de verificación del transporte

La verificación se realiza con la vacuna antigripal estacional trivalente de Sanofi Pasteur para uso intramuscular (TIV), en jeringas llenadas en la planta de Le Trait.

La verificación se realiza principalmente para demostrar que los camiones de temperatura controlada mantienen satisfactoriamente la temperatura de transporte del FP en el intervalo de $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante el envío de la planta de Le Trait a la de VDR.

Esta verificación se realiza según el protocolo siguiente.

Condiciones de la verificación

El transporte del FP ha sido verificado en tres diferentes transportes con dos lotes de FP transportados en cada camión con temperatura controlada a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Se transportaron seis lotes de FP de TIV en camiones de temperatura controlada a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$: IND04017 e IND04045 para el envío 1, IND04016 e IND04044 para el envío 2, IND04015 e IND04043 para el envío 3.

La duración del transporte se estableció en menos de 24 horas. El FP se empacó en cajas, las cajas se colocaron en plataformas que luego se colocaron sobre plataformas de expedición. Las muestras de FP de la TIV para análisis que se tomaron de los seis lotes también se empacaron en cajas y se colocaron en la parte superior de las cajas de FP sobre las plataformas.

Pruebas

Monitoreo de la temperatura:

La temperatura se ha monitoreado con registradores de temperatura a lo largo de los tres transportes de la planta de Le Trait a la planta de VDR. El registro de la temperatura debe encontrarse dentro del intervalo de $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El monitoreo de temperaturas se realizó en las siguientes condiciones:

- Se transportaron dos lotes de FP en cada uno de los tres camiones y se utilizó un registrador de temperatura para cada lote de FP además del registrador que se utiliza en condiciones de rutina;
- El registrador de temperatura se colocó directamente sobre las cajas.

Conclusión

Los registradores de temperatura para los lotes IND04017, IND04045, IND04016, IND04044 e IND04043 cumplieron con la especificación de $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, sin desviaciones de la temperatura.

No había temperaturas registradas para el lote IND04015. Sin embargo, el registrador de temperatura habitual del camión registró temperaturas que cumplieron con la especificación de $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$. Además, el lote IND04015 se transportó en el mismo camión que el lote IND04043. Como se comentó previamente, el registro de temperatura para el lote IND04043 cumplió con la especificación de $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$. Por lo tanto, el lote IND04015 se embarcó en un camión con temperatura controlada a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, y su temperatura también se mantuvo.

