



Tabla 14: Características de los lotes de PFAG y FP utilizados en los estudios de validación

FP					PFAG correspondiente elaborado en la planta de VDR		
Planta de elaboración	Número de lote	Fecha de elaboración	Tamaño del lote (jeringas)	Estado del lote	Número de lote	Fecha de elaboración	Tamaño del lote (L)
VDR	FDNC2172	06 ENE 2015	283 021 (≈ 160 L del PFAG consumido)	Invalidado*	FDV02380	03 DIC 2014	991,741
	FDNC2174	07 ENE 2015	591 092 (≈ 325 L del PFAG consumido)	Lote de validación			
	FDNC2173	12 ENE 2015	914 159 (≈ 503 L del PFAG consumido)	Lote de validación			
	FDNC2180	26 ENE 2015	653 258 (≈ 363 L del PFAG consumido)	Invalidado*	FDV02381	18 DIC 2014	1 000,199
	FDNC2199	28 de enero de 2015	911 478 (≈ 497 L del PFAG consumido)	Lote de validación			
	FDNC2222	05 FEB 2015	245 653 (≈ 140 L del PFAG consumido)	Invalidado*			
	FDNC2478	12 OCT 2015	906 847 (≈ 496 L del PFAG consumido)	Lote de validación			
				FDV02421	02 OCT 2015	950,249	

* Lote invalidado debido a la falta de representatividad de las condiciones de producción durante la validación del proceso de llenado aséptico.

El estudio se realizó inicialmente en los lotes FDNC2174, FDNC2173 y FDNC2199 considerados como lotes de validación en condiciones operativas industriales para confirmar la reproducibilidad del proceso con el tamaño de lote industrial de 325 L ± 10 % (volumen mínimo del PFAG para los lotes de validación del FP).

El tamaño de lote industrial de los dos lotes consecutivos de validación de FP (FDNC2173 y FDNC2199) corresponde, aproximadamente, a un volumen de 500 L de PFAG consumido (vea la sección Tabla 14).

El estudio de validación adicional se llevó a cabo en el lote de validación FDNC2478 en las mismas condiciones operativas industriales para confirmar la reproducibilidad del proceso con el tamaño industrial de 500 L. Por consiguiente, el lote de validación adicional del FP (FDNC2478) relacionado con ambos lotes de validación inicial de FP (FDNC2173 y FDNC2199) respalda el



cambio de tamaño correspondiente de lote de FP, en la planta de VDR, de 500 L de PFAG utilizados para el llenado de los tres lotes de validación del FP.

Se estudiaron los siguientes aspectos:

- el cumplimiento de los criterios de aceptación en el FP;
- la integridad del filtro antes y después de su utilización;
- la capacidad del proceso de llenado;
- la homogeneidad del producto a lo largo del proceso de llenado.

Los resultados demuestran que queda validado cada uno de los aspectos. Por lo tanto, el cumplimiento y la reproducibilidad de las condiciones operativas del proceso de llenado aséptico han quedado demostrados.

En la planta de VDR, el proceso de llenado queda validado para el tamaño de lote máximo teórico de 1 000 000 unidades, correspondiente a un tamaño de lote de PFAG de 500 L.

5.4 Conclusión general

Los resultados generales de la validación del proceso de elaboración de QIV, de los pasos críticos del proceso de elaboración del PFAG (paso de mezcla) y del FP (llenado aséptico: en la planta de Le Trait y en la planta de VDR) demostraron que:

- El proceso de mezcla de la QIV queda validado para el tamaño de lote de 400 L y de 1000 L;
- La conformidad y la reproducibilidad de las condiciones operativas del proceso de llenado aséptico han quedado demostradas en ambas plantas.
- En la planta de VDR, el proceso de llenado queda validado para el tamaño de lote máximo teórico de 1000 000 unidades, correspondiente a un tamaño de lote de PFAG de 500 L;
- En la planta de Le Trait, el proceso de llenado queda validado para el tamaño de lote máximo teórico de 800 000 unidades, correspondiente a un tamaño de lote de PFAG de 400 L.



Sección 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración

Índice

Lista de tablas	4
Lista de figuras	7
1 Introducción.....	8
2 Desarrollo del proceso de elaboración para la preparación del producto final a granel y del producto llenado	8
2.1 Panorama.....	8
2.1.1 Panorama del registro inicial de la vacuna antigripal tetravalente	8
2.1.2 Panorama del aumento de escala de tamaño de los lotes del producto llenado en la planta de VDR y de la extensión de las tolerancias máximas validadas para los parámetros de filtración en la etapa de producto llenado	17
2.2 Resultados de los lotes utilizados en los estudios clínicos GQM02 y GQM09.....	19
2.2.1 Análisis de lotes.....	19
2.2.2 Datos de estabilidad.....	22
2.2.2.1 Condiciones de estudio	22
2.2.2.2 Métodos y criterios de aceptación.....	22
2.2.2.3 Resultados de estabilidad del lote de PFAG FDV02238 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09.....	23
2.2.2.4 Resultados de estabilidad del lote de FP S4443 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09.....	25
3 Atributos críticos de calidad y estrategia de control del producto farmacéutico.....	28
3.1 Identificación de los atributos críticos de calidad y los parámetros críticos del proceso	28
3.1.1 Definiciones.....	28
3.1.2 Metodología.....	28
3.1.3 CQA identificado de la QIV	28
3.1.4 CPP identificados del proceso de elaboración del DP.....	30
3.2 Resumen de la estrategia de control para el DP.....	34
4 Desarrollo del método para justificar el desarrollo del proceso de elaboración	42
4.1 Contexto del contenido de antígeno HA e identificación por SRID.....	42



4.2	Descripción del procedimiento analítico para la identificación y determinación del contenido de antígeno HA utilizado para los lotes clínicos y de validación de GQM11	42
4.2.1	Referencias	43
4.2.2	Principio	43
4.2.3	Equipo.....	43
4.2.4	Reactivos	43
4.2.5	Procedimiento operativo.....	44
4.2.6	Lectura, cálculo, resultados	44
4.2.7	Criterios de validez de cada análisis independiente	45
4.3	Descripción de la validación del procedimiento analítico para la identificación y determinación del contenido de antígeno HA utilizado para los lotes clínicos y de validación de GQM11.....	45
4.3.1	Panorama	45
4.3.2	Resumen de la validación.....	46
4.3.3	Resultados y análisis.....	51
4.3.3.1	Especificidad	51
4.3.3.2	Precisión	52
4.3.3.3	Linealidad.....	60
4.3.3.4	Exactitud	69
4.3.4	Conclusión.....	75
4.3.4.1	Cuantificación de la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1).....	75
4.3.4.2	Cuantificación de la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) H3N2	76
4.3.4.3	Cuantificación de la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (bivalente) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134)	76
4.3.4.4	Cuantificación de la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (bivalente) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134)	76
4.3.4.5	Cuantificación de la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (bivalente) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134).....	77
4.3.4.6	Cuantificación de la cepa B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata) (bivalente) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134).....	77
4.3.4.7	Conclusión general.....	78
5	Verificación de las condiciones del transporte	79
5.1	Consideraciones sobre las buenas prácticas de manufactura.....	79
5.2	Condiciones de transporte.....	79
5.3	Transporte del PFAG desde la planta de VDR hasta la planta de Le Trait	80
5.3.1	Consideraciones generales.....	80
5.3.2	Protocolo.....	80
5.3.3	Resultado	80
5.3.4	Conclusión.....	81
5.4	Transporte del FP	82



5.4.1	Consideraciones generales.....	82
5.4.2	Cualificación del transporte entre la planta de VDR y la planta de MLE.....	82
5.4.3	Verificación del transporte entre la planta de Le Trait y la planta de VDR.....	86

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



Lista de tablas

Tabla 1: Panorama del uso de los lotes de PFAG y de FP	10
Tabla 2: Derivación de los lotes de QIV	14
Tabla 3: 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	18
Tabla 4: Resultados de las pruebas de liberación del lote de PFAG FDV02238 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09	20
Tabla 5: Contenido de antígeno HA en µg/dosis (resultados de IPC), lote de PFAG FDV02238 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09	21
Tabla 6: Resultados de las pruebas de liberación del lote de PFAG S4443 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09	21
Tabla 7: Condiciones de almacenamiento y frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad del PFAG	22
Tabla 8: Condiciones de almacenamiento y frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad del FP	22
Tabla 9: Métodos y criterio de aceptación	23
Tabla 10: Resultados del estudio de estabilidad del PFAG; lote FDV02238 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09, almacenado a +5 °C ± 3 °C	24
Tabla 11: Resultados del estudio de estabilidad del FP; lote de FP S4443 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09, almacenado a +5 °C ± 3 °C	26
Tabla 12: Resultados del estudio de estabilidad del FP; lote de FP S4443 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09, almacenado a +25°C ± 2°C	27
Tabla 13: Lista de CQA para la QIV	29
Tabla 14: Lista de los CPP y de los CQA asociados, DP	31
Tabla 15: CQA y controles asociados en las etapas de elaboración del DP	35
Tabla 16: Resumen de los resultados de la validación, método de SRID	46
Tabla 17: Presencia o ausencia de anillo para cada referencia	52
Tabla 18: Precisión, cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) y A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2): Contenido de antígeno HA (µg/mL)	53
Tabla 19: Precisión, cepas B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata): concentraciones de hemaglutinina (µg/mL)	54
Tabla 20: Precisión, cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1): Características de repetibilidad y precisión intermedia	55



Tabla 21: Precisión, cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) H3N2: Características de repetibilidad y precisión intermedia56

Tabla 22: Precisión, cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134): Características de repetibilidad y precisión intermedia57

Tabla 23: Precisión, cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134): Características de repetibilidad y precisión intermedia58

Tabla 24: Precisión, cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134): Características de repetibilidad y precisión intermedia59

Tabla 25: Precisión, cepa B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134): Características de repetibilidad y precisión intermedia60

Tabla 26: Títulos de los monovalentes utilizando el antígeno monovalente.....61

Tabla 27: Linealidad: Concentraciones medidas frente a concentraciones teóricas previstas ($\mu\text{g/mL}$)62

Tabla 28: Linealidad, cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1): ecuación de la recta de regresión63

Tabla 29: Linealidad, cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2): ecuación de la recta de regresión64

Tabla 30: Linealidad, cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134): ecuación de la recta de regresión65

Tabla 31: Linealidad, cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134): ecuación de la recta de regresión66

Tabla 32: Linealidad, cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134): ecuación de la recta de regresión67

Tabla 33: Linealidad, cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134): ecuación de la recta de regresión68

Tabla 34: Exactitud, cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1): Recuperación porcentual media por concentración.....70

Tabla 35: Exactitud, cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1): Recuperación porcentual promedio y límites de confianza del 95 %70

Tabla 36: Exactitud, cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2): Recuperación porcentual media por concentración.....70

Tabla 37: Exactitud, cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2): Recuperación porcentual promedio y límites de confianza del 95 %71

Tabla 38: Exactitud, cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134): Recuperación porcentual media por concentración72

Tabla 39: Exactitud, cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134): Recuperación porcentual promedio y límites de confianza del 95 %72



Tabla 40: Exactitud, cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134): Recuperación porcentual media por concentración73

Tabla 41: Exactitud, cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134): Recuperación porcentual promedio y límites de confianza del 95 %73

Tabla 42: Exactitud, cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134): Recuperación porcentual media por concentración74

Tabla 43: Exactitud, cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134): Recuperación porcentual promedio y límites de confianza del 95 %74

Tabla 44: Exactitud, cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134): Recuperación porcentual media por concentración75

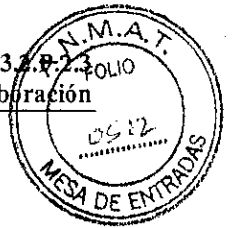
Tabla 45: Exactitud, cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134): Recuperación porcentual promedio y límites de confianza del 95 %75

Tabla 46: Datos de presión registrados durante el transporte del PFAG entre la planta de VDR y la planta de Le Trait.....81

Tabla 47: Temperatura registrada durante el transporte del PFAG entre la planta de VDR y la planta de Le Trait.....81

Tabla 48: Descripción de los envíos de lotes de FP de TIV transportados en camiones monitoreados a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ desde la planta de Le Trait hasta la de VDR.....86

Tabla 49: Registro de temperatura del camión durante el envío 3 (partida de la planta de Le Trait a las 02:45 pm y llegada a la planta de VDR a las 04:00 pm del 25 de noviembre de 2004)89



Lista de figuras

Figura 1: Gráfico de linealidad, cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1).....64

Figura 2: Gráfico de linealidad, cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)65

Figura 3: Gráfico de linealidad, cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134).....66

Figura 4: Gráfico de linealidad, cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134).....67

Figura 5: Gráfico de linealidad, cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134).....68

Figura 6: Gráfico de linealidad, cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134).....69

Figura 7: Temperatura durante el envío 183

Figura 8: Temperatura durante el envío 284

Figura 9: Temperatura durante el envío 385

Figura 10: Temperatura durante el envío 1 (lote IND04017).....87

Figura 11: Temperatura durante el envío 1 (lote IND04045).....87

Figura 12: Temperatura durante el envío 2 (lote IND04016).....88

Figura 13: Temperatura durante el envío 2 (lote IND04044).....88

Figura 14: Temperatura durante el envío 3 (lote IND04043).....88



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

1 Introducción

A continuación se presenta el desarrollo del proceso de elaboración para la preparación del producto final a granel (PFAG) y del producto llenado (FP).

2 Desarrollo del proceso de elaboración para la preparación del producto final a granel y del producto llenado

2.1 Panorama

2.1.1 Panorama del registro inicial de la vacuna antigripal tetravalente

El proceso de elaboración de la vacuna antigripal tetravalente (QIV) se desarrolló con base en el proceso de elaboración de Sanofi Pasteur, Francia, vacuna antigripal trivalente estacional para uso intramuscular (TIV). Como la elaboración de la QIV requería la adición de una cuarta cepa, el desarrollo del proceso se centró, por lo tanto, en los pasos de formulación y llenado.

PFAG

El PFAG se formula en la planta de Val de Reuil (VDR).

La escala de producción del PFAG se modificó a lo largo del desarrollo de la vacuna: las primeras producciones de PFAG tuvieron una escala de producción de 100 L de PFAG, realizadas en 2011. Luego, la escala de producción del PFAG se aumentó hasta 400 L (lotes de PFAG producidos en 2012 y 2013).

El tamaño de los lotes de PFAG para la futura producción comercial de rutina es de 400 L y 1 000 L.

Para la escala de 400 L, se elaboraron tres nuevos lotes de PFAG en 2014 y se demostró nuevamente la uniformidad farmacéutica con estos lotes producidos en 2014. Estos lotes de PFAG se utilizaron para:

- La validación del proceso de elaboración del PFAG y los estudios de estabilidad del PFAG a una escala de 400 L.
- El nuevo estudio clínico de fase III GQM11, un estudio que se considera fundamental para evaluar la inmunogenicidad de la QIV en adultos y adultos mayores, así como para la evaluación de su seguridad.

Para la escala de 1 000 L, se elaboraron dos lotes en 2014. El tercer lote se elaboró en 2015 para completar la validación del proceso de elaboración del PFAG y los estudios de estabilidad del PFAG a una escala de 1 000 L.

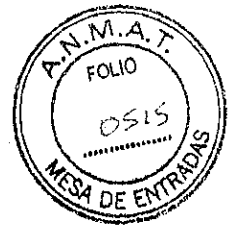


FP

El FP se elabora en la planta de VDR y en la planta de Le Trait, Sanofi Winthrop Industrie. Los tamaños máximos teóricos de los lotes son de 700 000 jeringas para la planta de VDR y 800 000 jeringas para la planta de Le Trait; vea la sección 3.2.P.3.2 Fórmula del lote.

En la Table 1 se presenta un panorama de la utilización de estos lotes.

La derivación de los lotes de PFAG y FP de QIV producidos en el marco del desarrollo de la QIV se presenta en la Table 2.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 3.2.P.2.3
Desarrollo del proceso de elaboración

Tabla I: Panorama del uso de los lotes de PFAG y de FP

FORMULACIÓN				LLENADO ASEPTICO					Uso del lote	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-embolo	Lugar		
FDV01928	03 AGO 2011	100 L	VDR	S4361	10 AGO 2011	172 056	Clorobutilo	VDR	Estudios clínicos GQM01 y GQM04*	Datos no presentados en el módulo 3 del DTC
FDV01929	04 AGO 2011	100 L	VDR	S4362	11 AGO 2011	173 787	Clorobutilo	VDR	Estudios clínicos GQM04*	Datos no presentados en el módulo 3 del DTC
FDV01930	08 AGO 2011	100 L	VDR	S4363	16 AGO 2011	171 611	Clorobutilo	VDR	Estudios clínicos GQM04*	Datos no presentados en el módulo 3 del DTC
FDV02002	05 ABR 2012	400 L	VDR	FDNC1059	10 ABR 2012	654 911	Clorobutilo	VDR	Estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo (DART)	Datos no presentados en el módulo 3 del DTC
FDV02238	04 JUL 2013	400 L	VDR	S4443	10 JUL 2013	177 965	Clorobutilo	VDR	Estudios clínicos GQM02, GQM09†	3.2.P.2.3
				FDNC1573	11 JUL 2013	13 416	Bromobutilo (suministrado por el proveedor I)	VDR	Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de bromobutilo, suministrado por el proveedor I, y la QIV	3.2.P.2.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
				FDNC1576	11 JUL 2013	13 892	Bromobutilo (suministrado por el proveedor I)	VDR	Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de bromobutilo, suministrado por el proveedor I, y la QIV	3.2.P.2.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

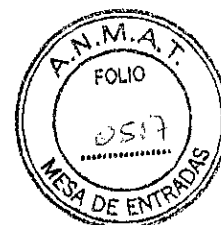


Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 3.2.P.2.3
Desarrollo del proceso de elaboración

FORMULACIÓN				LLENADO ASÉPTICO					Uso del lote	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		
FDV02328	04 JUN 2014	400 L	VDR	S4456	3 JUL 2014	737 662	Clorobutilo	Le Trait	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	3.2.P.5.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
FDV02329	05 JUN 2014	400 L	VDR	S4457	6 JUL 2014	729 301	Clorobutilo	Le Trait	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	3.2.P.5.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
FDV02330	19 JUN 2014	400 L	VDR	S4458	15 JUL 2014	729 312	Clorobutilo	Le Trait	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	3.2.P.5.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

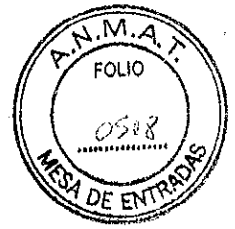


Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 3.2.P.2.3
Desarrollo del proceso de elaboración

FORMULACIÓN				LLENADO ASEPTICO					Uso del lote	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-embolo	Lugar		
FDV02380	03 DIC 2014	1 000 L	VDR	FDNC2174	07 ENE 2015	591 092**	Clorobutilo	VDR	Validación del proceso de PFAG y FP Estudios de estabilidad	3.2.P.5.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
				FDNC2173	12 ENE 2015	914 159**	Clorobutilo	VDR		
FDV02381	18 DIC 2014	1 000 L	VDR	FDNC2199	28 de enero de 2015	911 478**	Clorobutilo	VDR	Validación del proceso de PFAG y FP Estudios de estabilidad	3.2.P.5.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
FDV02390	17 FEB 2015	400 L	VDR	FDNC2231	20 FEB 2015	5 718	Bromobutilo (suministrado por el proveedor II)	VDR	Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de bromobutilo, suministrado por el proveedor II, y la QIV	3.2.P.2.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
				FDNC2232	20 FEB 2015	5 524	Bromobutilo (suministrado por el proveedor II)	VDR	Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de bromobutilo, suministrado por el proveedor II, y la QIV	3.2.P.2.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
				FDNC2233	20 FEB 2015	5 312	Bromobutilo (suministrado por el proveedor II)	VDR	Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de bromobutilo, suministrado por el proveedor II, y la QIV	3.2.P.2.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 3.2.P.2.3
Desarrollo del proceso de elaboración

FORMULACIÓN				LLENADO ASÉPTICO					Uso del lote	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		
FDV02421	02 OCT 2015	1 000 L	VDR	FDNC2478	12 OCT 2015	906 847	Clorobutilo	VDR	Validación del proceso de PFAG Estudios de estabilidad	3.2.P.5.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
				FDNC2479	19 OCT 2015	834 409	Clorobutilo	VDR		

- * Estudios que no se consideran fundamentales para evaluar la inmunogenicidad de la QIV, aunque se toman en cuenta para la evaluación de la seguridad de la QIV
- † Estudios que se consideran fundamentales para evaluar la inmunogenicidad de la QIV en niños, así como para la evaluación de su seguridad.
- ‡ Estudio considerado fundamental para evaluar la inmunogenicidad de la QIV en adultos y adultos mayores, así como para la evaluación de su seguridad.
- § Estudio de farmacología en ratones, estudio de toxicidad de dosis repetidas, estudio de farmacología de seguridad cardiovascular y respiratoria.
- ** El proceso de llenado en la planta de VDR queda validado para un tamaño máximo teórico de lote de 700 000 unidades, dado que el tamaño del lote industrial de 325 L \pm 10 % es el volumen mínimo del PFAG utilizado en uno de los tres lotes de validación del FP. Los otros dos lotes de validación de FP tienen un tamaño de lote en jeringas correspondiente a aproximadamente 300 L de PFAG consumido (vea la sección 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso: proceso de llenado en la planta Val de Reuil de Sanofi Pasteur).

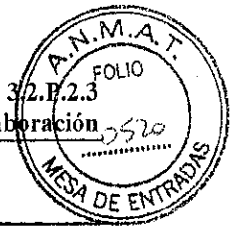
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Tabla 2: Derivación de los lotes de QIV

N.º de lote de PFAG	Número de lote del principio activo (DS) correspondiente	Tipo de cepa	Proceso de elaboración del DS	Número de lote de FP correspondiente
FDV01928	FA414706	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Inicial*	S4361
	FA427584	A/Victoria/210/2009 (NYMC X-187) (H3N2)		
	FA422094	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA430510	B/Florida/4/2006 (linaje Yamagata)		
FDV01929	FA414706	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Inicial*	S4362
	FA427584	A/Victoria/210/2009 (NYMC X-187) (H3N2)		
	FA422094	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA430510	B/Florida/4/2006 (linaje Yamagata)		
FDV01930	FA415422	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Inicial*	S4363
	FA414706			
	FA427584	A/Victoria/210/2009 (NYMC X-187) (H3N2)		
	FA430513	B/Florida/4/2006 (linaje Yamagata)		
FDV02002	FA432424	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	FDNC1059
	FA427591-	A/Victoria/210/2009 (NYMC X-187) (H3N2)		
	FA430215-	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA430515	B/Florida/4/2006 (linaje Yamagata)		
FDV02238	FA491837	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	S4443 FDNC1575 FDNC1576
	FA495333	A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		
	FA495974	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA492931	B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		
FDV02328	FA516286	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	S4456
	FA495333	A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		
	FA495977	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA492930	B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		
FDV02329	FA521583	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	S4457
	FA493954	A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		
	FA518528	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA525566	B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		
FDV02330	FA528519	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	S4458
	FA523944	A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		
	FA518527	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA525570	B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.



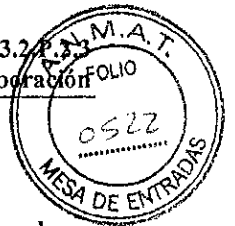
N.º de lote de PFAG	Número de lote del principio activo (DS) correspondiente	Tipo de cepa	Proceso de elaboración del DS	Número de lote de FP correspondiente
FDV02380	FA521582 FA528537 FA528538	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	FDNC2174 FDNC2173
	FA493954 FA532726	A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		
	FA495974 FA518526 FA518528 FA535027 FA495977	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA525567 FA525570 FA534084	B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		
FDV02381	FA516285 FA516286 FA528536 FA528539	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	FDNC2199
	FA523944 FA532727	A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		
	FA535027 FA535029	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA492931 FA534082 FA534084	B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		
FDV02390	FA545090 FA545092	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	FDNC2231 FDNC2232 FDNC2233
	FA549498 FA549499	A/South Australia/55/2014 (IVR 175) (H3N2)		
	FA535028 FA535029	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA548065 FA548066	B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata)		



N.º de lote de PFAG	Número de lote del principio activo (DS) correspondiente	Tipo de cepa	Proceso de elaboración del DS	Número de lote de FP correspondiente
FDV02421	FA542355	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	FDNC2478 FDNC2479
	FA542356			
	FA542357			
	FA513975	A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		
	FA513976			
	FA518525	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA518527			
	FA534081	B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		
	FA534083			
FA534084				

* Factor de dilución establecido en 1,7 (vea la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración)

† Factor de dilución establecido en 1,2 (vea la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración)



2.1.2 Panorama del aumento de escala de tamaño de los lotes del producto llenado en la planta de VDR y de la extensión de las tolerancias máximas validadas para los parámetros de filtración en la etapa de producto llenado

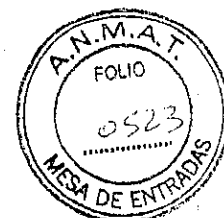
El propósito de los cambios se refiere a:

- el aumento de escala del tamaño máximo teórico del lote de FP;
- el aumento de la velocidad de flujo de filtración y aumento del volumen de filtración por superficie durante el proceso de elaboración del FP.

El tamaño máximo teórico del lote de FP era, inicialmente, de 700 000 unidades para la planta de VDR. Para el FP elaborado en la planta de VDR, el tamaño máximo teórico de lote de FP se incrementa de 700 000 unidades, a 1 000 000 de jeringas (vea la sección 3.2.P.3.2 Fórmula del lote).

El tamaño de lote de FP de 700 000 unidades para la planta de VDR se definió con base en los tres lotes de validación inicial de FP (FDNC2174, FDNC2173 y FDNC2199). Durante este ejercicio de validación del proceso de llenado, los últimos lotes de validación del FP (FDNC2173 y FDNC2199), que son consecutivos, resultó ser un tamaño de lote de FP en jeringas correspondiente a aproximadamente 500 L de PFAG consumido. Para aumentar la capacidad de llenado el ejercicio de validación del proceso de llenado en la planta de VDR se completó con un nuevo lote de validación de FP (FDNC2478). Este lote de validación de FP se elaboró con las mismas condiciones operativas industriales para confirmar la reproducibilidad del proceso en el tamaño de lote industrial de 500 L de PFAG consumido (vea la sección 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso, Proceso de llenado en la planta de Val de Reuil de Sanofi Pasteur). Posteriormente, el lote FDNC2478 se consideró como el tercer lote de validación consecutivo de FP con un tamaño del lote de FP en jeringas correspondiente a aproximadamente 500 L de PFAG consumido.

La derivación de los lotes de FP utilizados en la validación del aumento de escala del tamaño de lote de FP en la planta de VDR se presenta en la Table 3 .



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 3.2.P.2.3
Desarrollo del proceso de elaboración

Tabla 3: 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 ASEPTICO					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-embolo	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 de 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 TECNICA
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 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso, Proceso de llenado en la planta de Val de Reuil de Sanofi Pasteur). 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 3.1.4 y en la sección 3.2.P.3.3 Descripción del proceso de elaboración y controles del proceso).

2.2 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. Los resultados de liberación y estabilidad de los lotes utilizados en estos estudios se presentan a continuación.

2.2.1 Análisis de lotes

Los resultados de los lotes clínicos de PFAG y FP de QIV se resumen en la Table 4, en la Table 5 y en la Table 6.



Tabla 4: 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 Table 5.

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 Table 5.


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S.A.

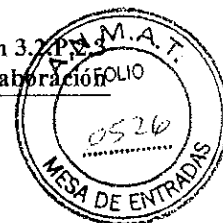


Tabla 5: Contenido de antígeno HA en µg/dosis (resultados de IPC), lote de PFAG FDV02238 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09

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 6: 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



Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación	Número de lote
			S4443†
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 primeros diez lotes.

2.2.2 Datos de estabilidad

2.2.2.1 Condiciones de estudio

Las condiciones de almacenamiento y la frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad del PFAG se presentan en la Table 7.

Tabla 7: 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°C ± 3 °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 Table 8.

Tabla 8: 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°C ± 3 °C	12 meses	T0, 1, 3, 6, 9 y 12 meses
Condiciones aceleradas de almacenamiento a +25°C ± 2 °C	30 días	T0, 7, 14 y 30 días

2.2.2.2 Métodos y criterios de aceptación

Los métodos de prueba y los criterios de aceptación para los estudios de estabilidad se describen en la Table 9 para el PFAG y el FP.

