



Sección 3.2.S.1.1 Nomenclatura

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

- Nombre internacional: vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)
- Nombre en la Farmacopea Europea: “Vacuna antigripal (virión fraccionado, inactivada)”, Ph. Eur. 0158, edición actual.
- Nombre de la Organización Mundial de la Salud (OMS): Vacuna antigripal (virión fraccionado, inactivada) [proporcionado en la serie de informes técnicos de la OMS, n.º 927, 2005 (Recommendations for the Production and Control of Influenza Vaccines (Inactivated) [recomendaciones para la producción y el control de las vacunas antigripales (inactivadas)]]
- Nombres internos de la compañía: Los principios activos (DS) constan de graneles monovalentes para cada cepa incluida en el producto farmacéutico (DP). Los graneles monovalentes se denominan en lo sucesivo DS de:
 - Cepa A/H1N1;
 - Cepa A/H3N2;
 - Cepa B/linaje Victoria;
 - Cepa B/linaje Yamagata.

Para obtener más detalles acerca de la selección de cepas virales para cada campaña antigripal, vea la sección 3.2.S.2.3 Fuente, historia y generación de las cepas virales vacunales.



Sección 3.2.S.1.2 Estructura

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

El principio activo (DS) es una suspensión acuosa de partículas virales fraccionadas inactivadas que se multiplican en huevos embrionados y se purifican mediante ultracentrifugación isopícnica. Las cepas virales de referencia utilizadas para preparar el DS se seleccionan con base en las recomendaciones anuales efectuadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y son suministradas por los Centros Colaboradores de la OMS. Las cepas de la gripe se derivan de la siguiente manera:

- Cepas de siembra de gripe tipo A: desde principios de la década de 1970, las cepas tipo A se preparan mediante una reordenación genética de las cepas de campo elegidas por los expertos de la OMS y una cepa donante análoga a A/PR8 o A/PR/8/34 suministrada por centros colaboradores de la OMS para asegurar una multiplicación satisfactoria en huevos embrionados.
- Cepas de siembra de gripe tipo B: para preparar el DS se pueden utilizar cepas B de tipo salvaje o cepas B preparadas por reordenación genética de las cepas de campo suministradas por los centros colaboradores de la OMS.

Las cepas de siembra suministradas por los centros colaboradores de la OMS también se podrían preparar por recombinación genética.

Las cepas de referencia A/H1N1, A/H3N2 y B/linaje Victoria y B/linaje Yamagata utilizadas para el desarrollo de esta vacuna antigripal tetravalente cumplieron con la composición de las vacunas antigripales recomendada por la OMS para su uso en las temporadas 2013-2014 y 2014-2015 del hemisferio norte. Las cepas virales de referencia fueron suministradas por Centros Colaboradores de la OMS y su derivación es la siguiente:

- Cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A, H1N1): cepa reordenante entre A/California/07/2009 y NYMC X-157 (H3N2, hy A/NY/55/2004 X A/PR/8/34, 6:2), generada por la NYMC (Escuela de Medicina de Nueva York) y suministrada por los CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades).
- Cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A, H3N2): cepa reordenante entre A/Texas/50/2012 y A/PR/8/34, 6:2, generada por la NYMC y suministrada por el NYMC.
- Cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria): cepa salvaje generada por los centros colaboradores de la OMS en Australia y por el NIBSC (Instituto Nacional de Control y Normas Biológicas); esta cepa fue suministrada por el NIBSC.
- Cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata): cepa salvaje generada por los CDC Atlanta y por el NIBSC; esta cepa fue suministrada por el NIBSC.

Para obtener más información acerca de la fuente, historia y generación de las cepas de referencia, vea la sección 3.2.S.2.3 Fuente, historia y generación de las cepas virales vacunales.



Sección 2.3.P.1 Descripción y composición del producto farmacéutico

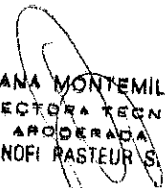
Índice

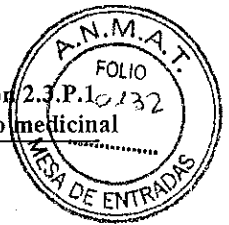
Lista de tablas	2
1 Descripción del producto farmacéutico.....	3
2 Composición.....	4
3 Descripción del sistema de cierre del envase	5
3.1 Jeringa con aguja acoplada	5
3.2 Jeringa sin aguja acoplada	5



Lista de tablas

Tabla 1: Composición del DP: 15 µg de antígeno HA/dosis de 0,5 mL por cada cepa4


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



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

1 Descripción del producto farmacéutico

La vacuna antigripal tetravalente (QIV), (vacuna de virión fraccionado, inactivada), es una suspensión estéril del virus de la gripe, que contiene 15 µg por dosis de antígeno hemaglutinina (HA) de dos cepas A (H1N1 y H3N2) y dos cepas B (linaje Victoria y linaje Yamagata). El producto farmacéutico (DP) se obtiene formulando los 4 principios activos (DS) en una solución salina tamponada con fosfato (PBS). Es un líquido incoloro opalescente presentado en una jeringa prellenada que contiene una dosis de 0,5 mL.

Elección de las cepas vacunales

La Organización Mundial de la Salud (OMS) examina anualmente la situación epidemiológica mundial para el hemisferio norte (HN) y para el hemisferio sur (HS) y, si es necesario, recomienda nuevas cepas correspondientes a las pruebas epidemiológicas dominantes.

La vacuna cumple con las recomendaciones de la OMS y de la monografía n.º 0158 "Vacuna antigripal (virión fraccionado, inactivada)" de la Ph. Eur., edición actual.



2 Composición

La composición cualitativa y cuantitativa del DP se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1: Composición del DP: 15 µg de antígeno HA/dosis de 0,5 mL por cada cepa

Componente	Cantidad por unidad	Función	Referencia a las normas de calidad
Cepa del virus de la gripe A/H1N1, virión fraccionado, inactivada	15 µg de antígeno HA + excedente*	Principio activo	Ph. Eur. 0158, edición actual.
Cepa del virus de la gripe A/H3N2, virión fraccionado, inactivada	15 µg de antígeno HA + excedente*	Principio activo	Ph. Eur. 0158, edición actual.
Cepa del virus de la gripe B (linaje Victoria), virión fraccionado, inactivada	15 µg de antígeno HA + excedente*	Principio activo	Ph. Eur. 0158, edición actual.
Cepa del virus de la gripe B (linaje Yamagata), virión fraccionado, inactivada	15 µg de antígeno HA + excedente*	Principio activo	Ph. Eur. 0158, edición actual.
Solución PBS†	Agente tampón y diluyente		

* Cantidad de excedente: de 7 a 23 %.

† Composición de la solución PBS, por 1000 mL:

Cloruro de sodio8,00 g

Cloruro de potasio.....0,20 g

Fosfato disódico dihidrato.....1,15 g

Dihidrogenofosfato de potasio.....0,20 g

Agua para inyectables (WFI).....c. s. p. 1004 g (ya que la densidad de masa de la PBS es de 1,004 g/cm³ a +20 °C)



3 Descripción del sistema de cierre del envase

3.1 Jeringa con aguja acoplada

Envase

Jeringa de vidrio tipo I con aguja acoplada de 25G 5/8 de acero inoxidable.

Método de cierre

- Tapón-émbolo fabricado de elastómero (clorobutilo o bromobutilo).
- Protector de aguja de elastómero (poliisopreno sintético) y protector rígido de seguridad de polipropileno translúcido.

3.2 Jeringa sin aguja acoplada

Envase

Jeringa de vidrio tipo I.

Método de cierre

- Tapón-émbolo fabricado de elastómero (clorobutilo o bromobutilo).
- Capuchón (isopreno-bromobutilo sintético).



Sección 2.3.A.2 Evaluación de seguridad de agentes extraños

Índice

Lista de tablas	2
1 Introducción	3
2 Material de origen biológico	3
2.1 Lista de materiales biológicos utilizados en la elaboración del principio activo.....	3
3 Evaluación de la seguridad de agentes extraños para agentes extraños no virales	4
3.1 Agentes extraños bacterianos.....	4
3.2 Micoplasmas	5
3.3 Agentes de encefalopatía espongiforme transmisible.....	5
4 Evaluación de la seguridad de agentes extraños para agentes extraños virales	6
4.1 Estudios de depuración viral.....	9
4.1.1 Depuración de virus extraños mediante el paso de fraccionamiento.....	9
4.1.1.1 Virus con envoltura	9
4.1.1.2 Virus sin envoltura	10
4.1.2 Inactivación del virus de la leucosis aviar	10
4.1.3 Fraccionamiento e inactivación de los virus gripales	10
4.1.4 Conclusión	11
5 Pruebas de seguridad en etapas adecuadas de la producción	11
6 Conclusión general	12

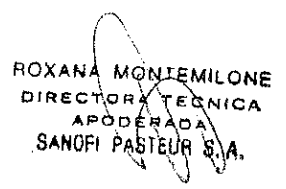


Lista de tablas

Tabla 1: Materiales de inicio de origen biológico4

Tabla 2: Virus extraños humanos de la muestra clínica9

Tabla 3: Panorama de las pruebas de seguridad durante el proceso de elaboración de la vacuna antigripal12


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



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

1 Introducción

En teoría, se pueden identificar dos posibles fuentes de contaminación viral y no viral:

- Los riesgos específicos relacionados con los materiales de inicio y las materias primas de origen biológico en el proceso de elaboración.
- Los riesgos no específicos relacionados con el proceso de elaboración.

La información que evalúa el riesgo con respecto a la posible contaminación con agentes extraños virales y no virales durante el proceso de elaboración de la vacuna antigripal tetravalente (QIV) se resume a continuación.

2 Material de origen biológico

2.1 Lista de materiales biológicos utilizados en la elaboración del principio activo

Los materiales de origen biológico utilizados en la elaboración de la QIV se presentan en la Tabla 1.

Para obtener información detallada sobre la fuente, la selección y las pruebas de estos materiales de origen biológico, incluida la documentación del fabricante, consulte la sección 3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes extraños.



Tabla 1: Materiales de inicio de origen biológico

Material	Origen	País de origen	Fabricante	Paso de elaboración	Función
Huevos fertilizados sin patógenos específicos (SPF)	Gallinas SPF *	Estados Unidos de América y Hungría	Charles River Laboratories	Producción de lote de siembra maestro (MSL), lote de siembra intermedio (ISL) y lote de siembra de trabajo (WSL)	Sustrato para la multiplicación del virus
		México	ALPES		
		Alemania	VALO BioMedia		
Huevos embrionados	Gallinas de criaderos sanos	Francia	CAIF	Producción del principio activo (DS)	Sustrato para la multiplicación del virus
		Francia	DAVIET		
		Francia	OVOLAB		
		Francia	OVOPHARM		
		Países Bajos	VERBEEK		
Cepa gripal	Vea la sección 3.2.S.2.3 Fuente, historia y generación de las cepas virales vacunales	/	/	Producción del MSL	Virus

* SPF: sin patógenos específicos.

3 Evaluación de la seguridad de agentes extraños para agentes extraños no virales

3.1 Agentes extraños bacterianos

Muchos de los pasos del proceso de elaboración del principio activo (DS), así como del producto farmacéutico (DP), forman parte del control del recuento microbiano:

- La presencia de sulfato de neomicina en el inóculo viral (etapa 3).
- La clarificación de la cosecha por centrifugación y por filtración de 20 μm (etapa 7).
- La filtración de 0,45 μm entre la primera y la segunda ultracentrifugación isopícnica (etapa 11).
- La fragmentación viral mediante octoxinol 9 seguida por centrifugación (etapa 16).
- La filtración de 0,45 μm de las partículas virales fraccionadas (etapa 18).
- La inactivación con formaldehído (etapa 19).
- La filtración de 0,2 μm que da por resultado el DS (etapa 20).



- La filtración esterilizante de 0,22 μm de la mezcla en la etapa de producto final a granel (PFAG).
- La filtración esterilizante terminal en línea de 0,22 μm y el llenado aséptico en la etapa de producto llenado (FP).

El proceso utilizado para la vacuna antigripal ha demostrado su capacidad para eliminar la carga de contaminación bacteriana.

Además, los criaderos de puesta deben estar libres de las siguientes *Salmonellae*, según las directivas europeas vigentes (1999/29/CE, 2001/102/CE, 89/662/CE, 2004/41/CE y 91/496/CE):

- *Salmonella typhimurium*;
- *Salmonella enteritidis*;
- *Salmonella gallinarum pullorum*;
- *Salmonella virchow*;
- *Salmonella hadar*,
- *Salmonella infantis*.

En caso de detectar la presencia de salmonelas durante el período de producción, se podrían utilizar los huevos de los criaderos contaminados antes de la detección. No obstante, según las Directivas Europeas, las aves se sacrifican.

3.2 Micoplasmas

El estudio de validación de la inactivación de micoplasmas se llevó a cabo con dos especies distintas de micoplasmas: *Mycoplasma gallisepticum* y *Mycoplasma synoviae*. Estas dos especies de micoplasmas suelen encontrarse en los criaderos de gallinas y corresponden a las dos especies de control positivo recomendadas para detectar micoplasmas cuando se utiliza material aviar durante la producción (monografía n.º 2.6.7 de la Ph. Eur., edición actual) Se realizaron estudios de validación de la inactivación para ambas especies con octoxinol 9 y con formaldehído.

Los factores de reducción del título de *Mycoplasma gallisepticum* y *Mycoplasma synoviae* obtenidos se presentan en la sección 3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes extraños.

Tomando en consideración la guía de CPMP/BWP/268/95, *Las reducciones logarítmicas del orden de 4 logaritmos o más indican un efecto claro con el virus de prueba en particular bajo investigación*, los resultados combinados de los pasos de inactivación de este estudio validan el proceso de elaboración de Sanofi Pasteur en cuanto a la inactivación de micoplasmas, un posible agente contaminante.

3.3 Agentes de encefalopatía esponjiforme transmisible

No se utiliza ningún material obtenido de animales naturalmente vulnerables a la encefalopatía esponjiforme transmisible (EET) en la preparación del MSL, ISL, WSL ni del DS.



Las cepas virales de referencia fueron preparadas y suministradas por centros colaboradores de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

4 Evaluación de la seguridad de agentes extraños para agentes extraños virales

Sanofi Pasteur ha llevado a cabo una evaluación del riesgo de seguridad viral para evaluar el riesgo del posible ingreso de un virus extraño en la preparación del lote de siembra del virus de la gripe y/o en el proceso de elaboración del DS. La estrategia de Sanofi Pasteur para la evaluación del riesgo de seguridad viral se basa en los principales aspectos siguientes, conforme a la:

- Ph. Eur. 5.1.7, edición actual, "Seguridad viral";
- Ph. Eur. 0158, edición actual, "Guía para la vacuna antigripal";
- Ph. Eur. 0153, edición actual, "Vacunas para uso en seres humanos";
- y la EMA/CHMP/BWP/310834/2012 (*Guidance on Influenza Vaccines – Quality Module*) [Guía sobre vacunas antigripales: módulo de calidad].

Además, para realizar la evaluación del riesgo viral se utilizaron los principios de la ICH Q5A(R1): "Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin" [evaluación de la seguridad viral de productos biotecnológicos derivados de líneas celulares de origen humano o animal].

El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad viral del DS de la vacuna antigripal (vacuna antigripal fraccionada, inactivada) hacia los posibles contaminantes virales extraños que pueden resultar dañinos para el ser humano, considerando la preparación de los lotes de siembra y el proceso de producción del DS.

El control de la posible contaminación del producto con virus extraños se debe basar en la combinación de 3 enfoques:

- Evitar que los virus ingresen al proceso de producción mediante la selección y el análisis de las materias primas de origen biológico y los materiales de inicio (huevos y presiembras) y mediante la evaluación del proceso de elaboración para evitar la contaminación (humana, de los equipos y del entorno).
- Evaluar la capacidad del proceso de producción de quitar (eliminar, reducir, neutralizar o inactivar) los virus extraños identificados como relevantes.
- Analizar el producto en las etapas adecuadas del proceso de producción para descartar la presencia de virus extraños.

Esta evaluación del riesgo se realizó en la preparación de los lotes de siembra y en el proceso del DS del virus de la gripe fraccionado, inactivado, para:

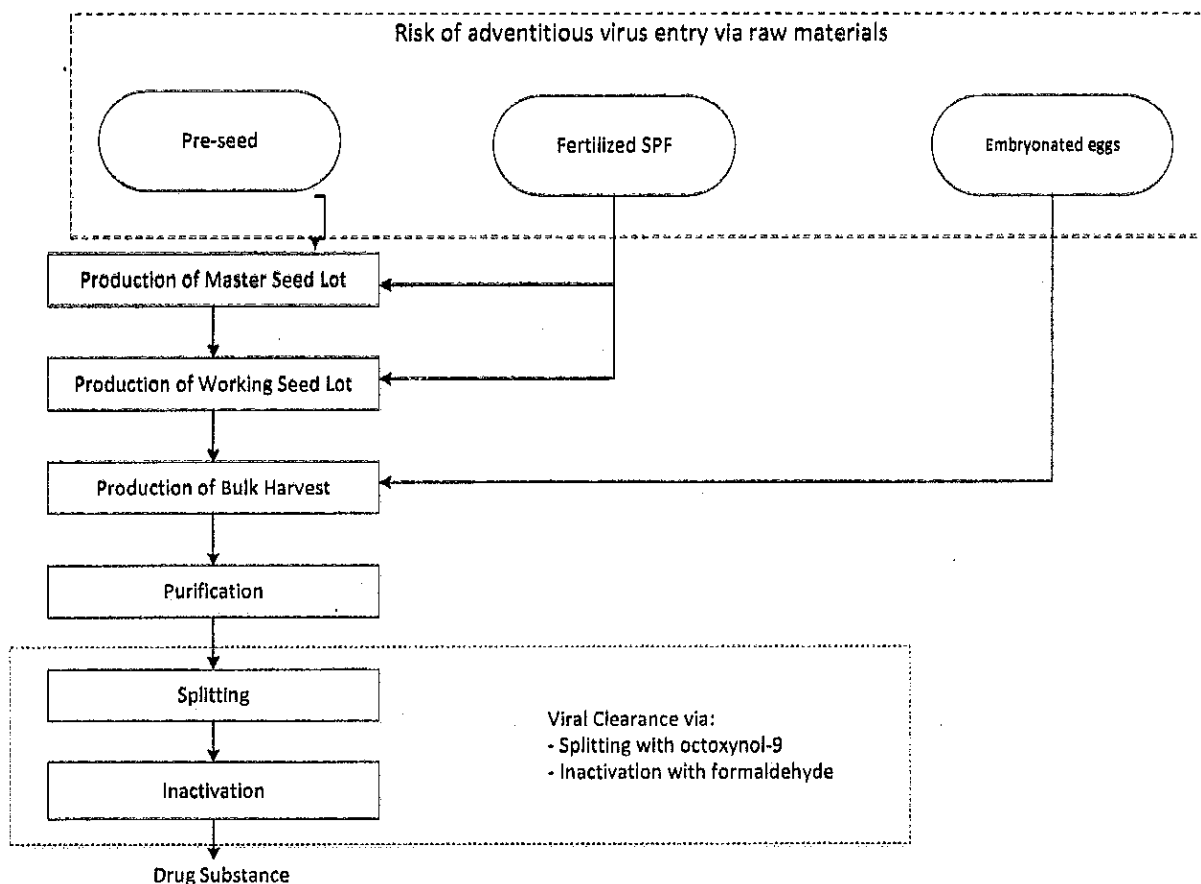
- Identificar si los virus extraños podrían contaminar el producto en etapas anteriores al proceso de elaboración o en el mismo proceso.



- Identificar las recomendaciones o las medidas para minimizar el riesgo de contaminación viral.

En la Figura 1 se presenta una descripción del proceso de producción de la vacuna antigripal desde la preparación del MSL hasta el DS, y representa los posibles puntos de ingreso de virus extraños y los pasos de depuración viral en el proceso de producción.

Figura 1: Diagrama de flujo que indica el punto de ingreso de los materiales de origen biológico



El enfoque utilizado para la evaluación del riesgo de seguridad viral se basó en un "diagrama de causa-efecto":

- materias primas: huevos, bancos virales, medios, soluciones, etc.;
- seres humanos: operadores;
- equipo;
- entorno;
- Métodos: procedimientos internos, instrucciones, etc.;



Para los seres humanos, los equipos, el entorno y los métodos, el riesgo de contaminación por virus extraños se considera bajo, como se comenta en la sección 3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes extraños.

Además, la evaluación concluyó que el principal riesgo identificado proviene de las materias primas:

- La obtención y las pruebas de los huevos embrionados y de los huevos embrionados SPF se comenta en la sección 3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes extraños. El riesgo de que un virus extraño ingrese en el proceso de producción por medio de estos huevos se considera bajo. El único virus extraño que podría estar presente en estos huevos es ALV, que se inactiva mediante el proceso (vea la Sección 4.1.2). Con base en la utilización de las líneas de gallinas libres de ALV y a la capacidad de depuración de ALV del proceso de producción, el riesgo de una posible contaminación de los huevos de producción embrionados con ALV es bajo.
- La presiembra suministrada a Sanofi Pasteur por un centro colaborador de la OMS, un laboratorio regulatorio esencial de la OMS o un laboratorio aprobado de cualquier otro modo, no se declara como libre de virus extraños y, por tanto, se debe evaluar para determinar el posible riesgo de que existan virus extraños provenientes de muestra clínica utilizada para preparar la presiembra.

El origen de la presiembra es, generalmente, una muestra clínica extraída de seres humanos y, por tanto, podrían estar presentes virus extraños en dicho aislamiento humano.

Posteriormente, se ha hecho pasar la muestra clínica a los huevos SPF embrionados para producir la presiembra. El riesgo de que estén presentes virus extraños provenientes de estos huevos SPF embrionados se considera bajo. El único riesgo de que la presiembra se contamine con virus extraños proviene del aislamiento humano. En la Tabla 2 se presenta una lista de los virus correspondientes, misma que se ajusta a la lista sugerida por la EMA/CHMP/BWP/310834/2012 (*Guía sobre vacunas antigripales: módulo de calidad*).

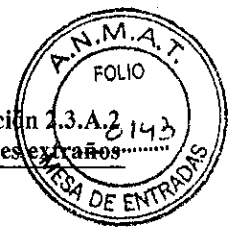


Tabla 2: Virus extraños humanos de la muestra clínica

Virus extraños	Historia	ARN/ADN	Con envoltura	Control de riesgos
Virus respiratorio sincicial	Paramyxoviridae	-ARNmc	Sí	Barrera de especie y depuración por medio del fraccionamiento
Virus de la parainfluenza				
Adenovirus	Adenoviridae	ADNbc	no	Barrera de especie
Coronavirus	Coronaviridae	+ARNmc	Sí	Barrera de especie y depuración por medio del fraccionamiento
Rinovirus	Picornaviridae	+ARNmc	no	Barrera de especie
Enterovirus				
Virus de Epstein-Barr	Herpesviridae	ADNbc	Sí	Barrera de especie y depuración por medio del fraccionamiento
Virus del herpes simple				
Citomegalovirus				

Los virus con envoltura que se identifican como posiblemente presentes en el aislamiento humano son los siguientes:

- Virus respiratorio sincicial, virus de ARN monocatenario
- Virus de la parainfluenza, virus de ARN monocatenario
- Coronavirus, virus de ARN monocatenario
- Virus de Epstein-Barr, virus de ADN bicatenario
- Virus del herpes simple, virus de ADN bicatenario
- Citomegalovirus, virus de ADN bicatenario

4.1 Estudios de depuración viral

4.1.1 Depuración de virus extraños mediante el paso de fraccionamiento

4.1.1.1 Virus con envoltura

Se llevó a cabo un estudio con los siguientes virus modelo: virus de la leucemia murina (MLV: un retroviridae de ARN monocatenario) y virus de la pseudorrabia (PRV: un herpesviridae de ADN bicatenario). El estudio demostró que los dos modelos se inactivan mediante el paso de fraccionamiento con octoxinol 9 en un punto posterior del proceso de la vacuna antigripal. Estos modelos de virus abarcan los virus de ARN monocatenario con envoltura y de ADN bicatenario con envoltura, que se inactivan durante los pasos posteriores del proceso de elaboración del DS.



El estudio utilizó virus extraños de especies humanas y aviares, así como virus relevantes y/o modelo (los detalles se presentan en la sección 3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes extraños).

Con base en la barrera entre la especie humana y la aviar y en la posibilidad de depuración viral del proceso de purificación de la vacuna antigripal, el riesgo de que un virus extraño con envoltura ingrese en el proceso de producción a través de la presiembra se considera bajo.

4.1.1.2 Virus sin envoltura

Los virus sin envoltura que se identifican como posiblemente presentes en el aislamiento humano son los siguientes:

- Adenovirus, ADN bicatenario
- Rinovirus, ARN monocatenario
- Enterovirus, ARN monocatenario

No existe capacidad de depuración de los virus sin envoltura en los puntos posteriores del proceso de elaboración de la vacuna antigripal, la estrategia de control para detectar estos tres virus en los lotes de siembra viral está en proceso de definición. No obstante, con base en la barrera entre la especie humana y la aviar; el riesgo de que uno de estos virus extraños sin envoltura ingrese al proceso de producción a través de la presiembra se considera medio-bajo.

4.1.2 Inactivación del virus de la leucosis aviar

Los criaderos de puesta se deben generar a partir de linajes de gallinas sin virus de la leucosis aviar (ALV) endógeno. La ausencia de ALV exógeno también se verifica desde 2015 en todos los criaderos, al principio, a la mitad y al final de la puesta de los huevos.

Además, el estudio de depuración de los virus con envoltura presentado anteriormente, demuestra que el proceso de inactivación utilizado para la vacuna antigripal también es capaz de inactivar el ALV. No obstante, y según la monografía n.º 0158 "Vacuna antigripal (virión fraccionado, inactivada)" de la Ph. Eur., edición actual, se ha realizado un estudio específico para la inactivación del ALV y se resume en la sección 3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes extraños.

En conclusión, el estudio mostró que el efecto del octoxinol 9 y del formaldehído es suficiente para inactivar el ALV. Además, los huevos embrionados utilizados se derivan de criaderos de pollos sin virus de la leucosis aviar. El riesgo de una posible contaminación de los huevos de producción embrionados con ALV se considera bajo.

4.1.3 Fraccionamiento e inactivación de los virus gripales

Se lleva a cabo un análisis para detectar virus infecciosos residuales en los huevos embrionados de cada lote de DS según los requisitos de la monografía n.º 0158 "Vacuna antigripal de virión fraccionado, inactivada", de la Ph. Eur., edición actual, a fin de verificar la inactivación del virus. El análisis se considera exitoso si no se observa hemaglutinación causada por virus vivos. Se pueden consultar más datos sobre el método en la sección 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos.



4.1.4 Conclusión

Después de evaluar el riesgo de que virus extraños ingresen al proceso de producción del DS de la vacuna antigripal, solo tres virus, posiblemente provenientes del aislamiento humano utilizado para preparar la presiembra, se identifican como relevantes: adenovirus, rinovirus y enterovirus humanos. Para el resto de los virus humanos y aviares, el riesgo de una posible contaminación se considera bajo.

Los pasos de la elaboración del DS son eficientes para la depuración de la mayoría de los virus. Mientras tanto, y a través de su informe de evaluación de riesgo de seguridad viral, Sanofi Pasteur evalúa actualmente la posibilidad de añadir pruebas para tres virus relevantes, ya que no existe capacidad de depuración de estos virus sin envoltura en los pasos posteriores del proceso de la vacuna antigripal. Mientras se espera la implementación de este cambio, el riesgo de contaminación con un agente extraño se considera bajo control.

5 Pruebas de seguridad en etapas adecuadas de la producción

Además de la evaluación de seguridad de agentes extraños antes mencionada, se llevan a cabo pruebas de control de calidad (CC) en varias etapas adecuadas del proceso de elaboración de la vacuna antigripal, con el fin de verificar la ausencia de agentes extraños virales y no virales que pudieran afectar la calidad del producto final.

Un panorama de las pruebas de seguridad realizadas con la vacuna antigripal se presenta en la Tabla 3.



Tabla 3: Panorama de las pruebas de seguridad durante el proceso de elaboración de la vacuna antigripal

Etapa de producción	Pruebas de seguridad viral		Pruebas de seguridad no viral			Referencia de la sección para los resultados de las pruebas
	Virus extraños aviares	Carga microbiana antes de la filtración	Micoplasmas*	Endotoxina	Esterilidad bacteriana y fúngica	
Huevos fertilizados de criaderos de gallinas SPFT†	X	NR‡	X	NR	NR	3.2.S.2.3. Control de los materiales fuente y de inicio de origen biológico
Huevos embrionados provenientes de criaderos sanos	X§	NR	X	NR	NR	3.2.S.2.3. Control de los materiales fuente y de inicio de origen biológico
WSL	NR	NR	X	NR	X	3.2.S.2.3 Sistema de lotes de siembra viral, caracterización y pruebas
DS	NR	X	NR	X	X	3.2.S.4.4 Análisis de lotes
PFAG	NR	X	NR	NR	X	3.2.P.5.4 Análisis de lotes
FP	NR	X	NR	X	X	3.2.P.5.4 Análisis de lotes

* Por los métodos de cultivo y epifluorescencia

† Ph. Eur. 5.2.2, edición actual "Control de vacunas"

‡ NR: No realizada

§ Virus de la gripe aviar tipo A

6 Conclusión general


Después de evaluar el riesgo de que agentes bacterianos y/o virales extraños ingresen al proceso de producción del DS de la vacuna antigripal, el riesgo de una posible contaminación se considera bajo.

De hecho, la producción de la vacuna antigripal garantiza un alto nivel de prevención de una posible contaminación con agentes extraños, virales y no virales, mediante el análisis de las materias primas y la vigilancia de la calidad del producto en los pasos relevantes del proceso de elaboración. Además, cabe destacar que existen pasos específicos de fraccionamiento e inactivación viral en el proceso de elaboración, porque la vacuna antigripal es una vacuna de virión fraccionado, inactivada. Estos pasos son eficientes para la depuración de la mayoría de los virus. Mientras tanto, y a través de su informe de evaluación de riesgo de seguridad viral,



Sanofi Pasteur evalúa actualmente la posibilidad de añadir pruebas para tres virus relevantes, ya que no existe capacidad de depuración de estos virus sin envoltura en los pasos posteriores del proceso de la vacuna antigripal.

Con base en toda la información suministrada en esta sección, el riesgo de contaminación con un agente extraño se considera bajo control.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Sección 2.3.A.3 Excipientes

No se han usado excipientes nuevos ni excipientes que no sean nuevos o que no estén incluidos en la farmacopea para elaborar la vacuna antigripal tetravalente. Esta sección, por lo tanto, no es aplicable.



Sección 3.2.S.1.3 Propiedades generales

Índice

1	Descripción general	2
2	Propiedades biológicas/inmunoquímicas	2
2.1	Evaluación cualitativa	2
2.2	Evaluación cuantitativa	2
3	Pureza	3



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

1 Descripción general

Los Centros Colaboradores de la Organización Mundial de la Salud (OMS) suministran las cepas virales A/H1N1, A/H3N2, B/linaje Yamagata y B/linaje Victoria, y las seleccionan de acuerdo con la recomendación anual (con base en las variaciones antigénicas).

Las siembras virales se reproducen en huevos embrionados y se cosechan posteriormente mediante la recolección del líquido alantoideo. Tras su purificación por ultracentrifugación isopícnica en un gradiente de sacarosa, las partículas virales se fraccionan con octoxinol 9. Los viriones fraccionados se inactivan mediante tratamiento con formaldehído y se filtran a través de una membrana de 0,22 μm , lo que da origen a los principios activos (DS).

2 Propiedades biológicas/inmunoquímicas

Las propiedades inmunoquímicas del DS producen en los seres humanos una respuesta inmunitaria activa contra las cepas de virus de la gripe subtipo A/H1N1, subtipo A/H3N2, B/linaje Yamagata y B/linaje Victoria.

2.1 Evaluación cualitativa

Las propiedades biológicas del DS están vinculadas principalmente al antígeno hemaglutinina (HA) y secundariamente al antígeno neuraminidasa (NA) que se originan de las cepas gripales.

Los antígenos HA se identifican mediante la inhibición serológica de la hemaglutinación, utilizando los antiseros de referencia [prueba de inhibición de la hemaglutinación (IHA)]. Los antígenos NA se identifican por transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) en el lote de siembra de trabajo (WSL) y en los tres primeros lotes del DS elaborados a partir de cualquier WSL nuevo. La actividad enzimática de la NA se evalúa por un método enzimático en los tres primeros lotes del DS elaborados a partir de cualquier WSL nuevo. Ambos métodos analíticos confirman la presencia y el tipo de NA. Para obtener más información acerca de los métodos analíticos, vea la sección 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos.

2.2 Evaluación cuantitativa

La propiedad antigénica del DS está sustentada principalmente por el antígeno HA. El contenido de antígeno HA de cada DS se analiza por inmunodifusión radial simple (SRID). El método de SRID se utiliza también para la cuantificación del antígeno HA y se considera, por lo tanto, el análisis de potencia de la vacuna de conformidad con la monografía n.º 0158 "Vacuna antigripal (virión fraccionado, inactivada)" de la Ph. Eur., edición actual. Para obtener más detalles del método analítico de SRID, vea la sección 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos.



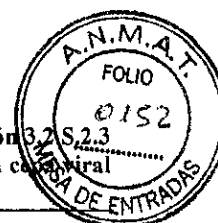
3 Pureza

Se realizan análisis de rutina de tres impurezas, a saber:

- Ovoalbúmina (impureza relacionada con el producto) en la etapa de producto final a granel (PFAG).
- Octoxinol 9 (impureza relacionada con el proceso) en las etapas de DS y de PFAG.
- Formaldehído (impureza relacionada con el proceso) en las etapas de DS y de PFAG.

El tampón del inóculo utilizado para la elaboración del DS contiene (opcionalmente) sulfato de neomicina e hidrocortisona. Su eliminación durante las etapas de elaboración posteriores (vea la sección 3.2.S.2.2 Elaboración del principio activo) se demostró mediante estudios de validación (vea la sección 3.2.S.2.5 Validación y/o evaluación del proceso).

Se puede encontrar más información sobre las impurezas en la sección 3.2.S.3.2 Impurezas.



Sección 3.2.S.2.3 Control de materiales

Fuente, historia y generación de la cepa viral vacunal

Índice

1	Clasificación y descripción general de los virus	2
2	Historia de las cepas virales.....	2



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

1 Clasificación y descripción general de los virus

Género: Orthomyxoviridae

Especie: Influenzae

Nombre de la cepa:

- cepa A (H1N1);
- cepa A (H3N2);
- cepa B (linaje Victoria);
- cepa B (linaje Yamagata).

2 Historia de las cepas virales

Las glucoproteínas de superficie de los antígenos hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) de los virus gripales cambian frecuentemente como resultado de la mutación genética. Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud (OMS) coordina un sistema internacional de vigilancia para monitorear la epidemiología de los virus de la gripe. El sistema internacional de vigilancia de la OMS identifica nuevas cepas del virus de la gripe que necesitan ser incluidas en las vacunas antigripales. Este sistema de vigilancia permite el análisis detallado de los virus gripales que están circulando, aislados tanto de seres humanos como de animales, y puede detectar variantes antigénicas de las cepas gripales A (subtipos H3N2 y H1N1) y de las cepas gripales B (linaje Yamagata y linaje Victoria) de evolución reciente, a las cuales es probable que sean susceptibles las poblaciones humanas. Las cepas virales que circulan en el hemisferio norte se revisan en febrero a fin de determinar qué variantes podrían causar la enfermedad en seres humanos el invierno siguiente. De manera similar, los virus que circulan en el hemisferio sur (HS) se revisan anualmente en septiembre. Con base en estas revisiones, los expertos de la OMS deciden qué variantes se deben incluir en la vacuna antigripal de la próxima temporada, anticipando una compatibilidad cruzada precisa entre la composición de la vacuna y las cepas circulantes.

En las últimas décadas, se reconocieron 2 linajes antigénicamente distintos del virus de la gripe B con variaciones en el gen de la HA, representados por los virus prototipo B/Victoria/2/87 (linaje Victoria) y B/Yamagata/16/88 (linaje Yamagata). El B/linaje Yamagata fue el linaje de mayor circulación hasta la década de 1980, cuando aparecieron los virus B/linaje Victoria; desde entonces, variantes de ambos linajes B del virus de la gripe han cocirculado en todo el mundo, con una circulación simultánea de ambos linajes en temporadas recientes de gripe. Existe una reactividad cruzada limitada entre los dos linajes B, por lo tanto, para aumentar la protección contra la gripe debida al virus tipo B, se incluyen en la vacuna antigripal tetravalente (QIV) dos



linajes de virus de la gripe B (B/linaje Victoria y B/linaje Yamagata) junto con dos subtipos del virus de la gripe A (H3N2 y H1N1) responsables de brotes de enfermedades en el ser humano.

- Desde principios de la década de 1970, las cepas de siembra del virus de la gripe A utilizadas para la producción de antígenos han sido preparadas mediante recombinación genética utilizando las cepas de campo elegidas por los expertos de la OMS y una cepa donante A/PR8/34 o análoga a PR8 o de otro tipo que se multiplica a altos títulos en huevos embrionados. Las cepas de siembra utilizadas para producir antígenos de la gripe B son cepas B de tipo salvaje o cepas B preparadas mediante una recombinación genética de las cepas de campo suministradas por Centros Colaboradores de la OMS. Las cepas de siembra utilizadas para producir antígenos gripales también podrían obtenerse de recombinantes genéticos;
- Una vez que las cepas de siembra candidatas para la producción de vacunas han sido preparadas, sus antígenos de superficie se someten a pruebas por los Centros Colaboradores de la OMS a fin de confirmar su similitud con las cepas de referencia. Luego, las candidatas exitosas se envían a cada fabricante de vacunas a fin de evaluar su grado de adecuación para la producción de vacunas. Los análisis de secuencias de las cepas de siembra candidatas los realizan los Centros Colaboradores de la OMS.

Las cepas de referencia A/H1N1, A/H3N2 y del B/linaje Victoria y B/linaje Yamagata utilizadas para el desarrollo de esta QIV cumplieron con la composición de las vacunas antigripales recomendada por la OMS para su uso en las temporadas 2013-2014 y 2014-2015 del HN.

Las cepas virales de referencia fueron suministradas por Centros Colaboradores de la OMS y su derivación es la siguiente:

- Cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A, H1N1): cepa reordenante entre A/California/7/2009 y NYMC X-157 (H3N2, hy A/NY/55/2004 X A/PR/8/34, 6:2), generada por la NYMC (Escuela de Medicina de Nueva York) y suministrada por los CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades). Vea el Certificado de genealogía de la cepa A/California;
- Cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A, H3N2): cepa reordenante entre A/Texas/50/2012 y A/PR/8/34 generada por la NYMC y suministrada por el NYMC. Vea el Certificado de genealogía de la cepa A/Texas;
- Cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje B/Victoria): cepa salvaje generada por el centro colaborador de la OMS en Australia y por el NIBSC (Instituto Nacional de Control y Normas Biológicas); esta cepa fue suministrada por el NIBSC. Vea el Certificado de genealogía de la cepa B/Brisbane;
- Cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata): cepa salvaje generada por los CDC Atlanta y por el NIBSC; esta cepa fue suministrada por el NIBSC. Vea el Certificado de genealogía de la cepa B/Massachusetts.

