



2.1.12.2.5 Análisis

2.1.12.2.5.1 Serotipo 1

2.1.12.2.5.1.1 Análisis descriptivo: método *in vitro*

Tabla 7: Análisis descriptivo de los resultados del contenido de antígeno D (UD/mL) para el tipo 1: método *in vitro*

		Número de lote		
		FDV01398	FDV01416	FDV01420
Vacuna intacta (VI) (UD/mL)	Número de valores	3	3	3
	Media	1,7197 que equivale a 52,447 en forma aritmética	1,7209 que equivale a 52,585 en forma aritmética	1,7035 que equivale a 50,522 en forma aritmética
	Intervalo de confianza del 95 %	[1,6834; 1,7561] que equivale a [48,235; 57,027] en forma aritmética	[1,6333; 1,8084] que equivale a [42,983; 64,333] en forma aritmética	[1,6299; 1,7771] que equivale a [42,646; 59,852] en forma aritmética
Vacuna degradada un 50% (VM) (UD/mL)	Número de valores	3	3	3
	Media	1,4118 que equivale a 25,813 en forma aritmética	1,4247 que equivale a 26,588 en forma aritmética	1,4035 que equivale a 25,321 en forma aritmética
	Intervalo de confianza del 95 %	[1,3595; 1,4642] que equivale a [22,883; 29,119] en forma aritmética	[1,3229; 1,5265] que equivale a [21,033; 33,611] en forma aritmética	[1,3630; 1,4439] que equivale a [23,069; 27,794] en forma aritmética
Proporción (VI)/(VM)		Diferencia = 0,308 [0,276; 0,340] (log) que equivale a proporción = 2,03 [1,89; 2,19] en forma aritmética	Diferencia = 0,296 [0,282; 0,311] (log) que equivale a proporción = 1,98 [1,91; 2,04] en forma aritmética	Diferencia = 0,300 [0,267; 0,333] (log) que equivale a proporción = 2,00 [1,85; 2,15] en forma aritmética

Nota: Para los 3 lotes estudiados, la proporción observada es similar a la proporción teórica (2 para un producto degradado un 50%).

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
ALBERGADO
SANOFI PASTEUR S.A.





2.1.12.2.5.1.2 Análisis descriptivo: método *in vivo*

Tabla 8: Análisis descriptivo de los resultados de actividad relativa (tipo 1): método *in vivo*

		Número de lote		
		FDV01398	FDV01416	FDV01420
Vacuna intacta (VI) (actividad relativa)	Número de valores	3	3	3
	Media	0,1369 que equivale a 1,370 en forma aritmética	-0,0159 que equivale a 0,964 en forma aritmética	-0,0212 que equivale a 0,952 en forma aritmética
	Intervalo de confianza del 95 %	[-0,1333; 0,4071] que equivale a [0,736; 2,553] en forma aritmética	[-0,4947; 0,4629] que equivale a [0,320; 2,903] en forma aritmética	[-0,6358; 0,5935] que equivale a [0,231; 3,922] en forma aritmética
Vacuna degradada un 50% (VM) (actividad relativa)	Número de valores	3	3	3
	Media	0,1170 que equivale a 1,309 en forma aritmética	-0,1479 que equivale a 0,711 en forma aritmética	-0,0739 que equivale a 0,843 en forma aritmética
	Intervalo de confianza del 95 %	[-0,1315; 0,3655] que equivale a [0,739; 2,320] en forma aritmética	[-0,4834; 0,1876] que equivale a [0,329; 1,540] en forma aritmética	[-0,3921; 0,2442] que equivale a [0,405; 1,755] en forma aritmética
Proporción (VI)/(VM)		Diferencia = 0,020 [-0,025; 0,064] (log) que equivale a proporción = 1,05 [0,94; 1,16] en forma aritmética	Diferencia = 0,132 [-0,180; 0,444] (log) que equivale a proporción = 1,36 [0,66; 2,78] en forma aritmética	Diferencia = 0,053 [-0,399; 0,505] (log) que equivale a proporción = 1,13 [0,40; 3,20] en forma aritmética

Nota: Para los 3 lotes estudiados, la proporción observada es inferior a la proporción teórica (2 para un producto degradado un 50%).

2.1.12.2.5.1.3 Análisis de los efectos del lote, método y degradación

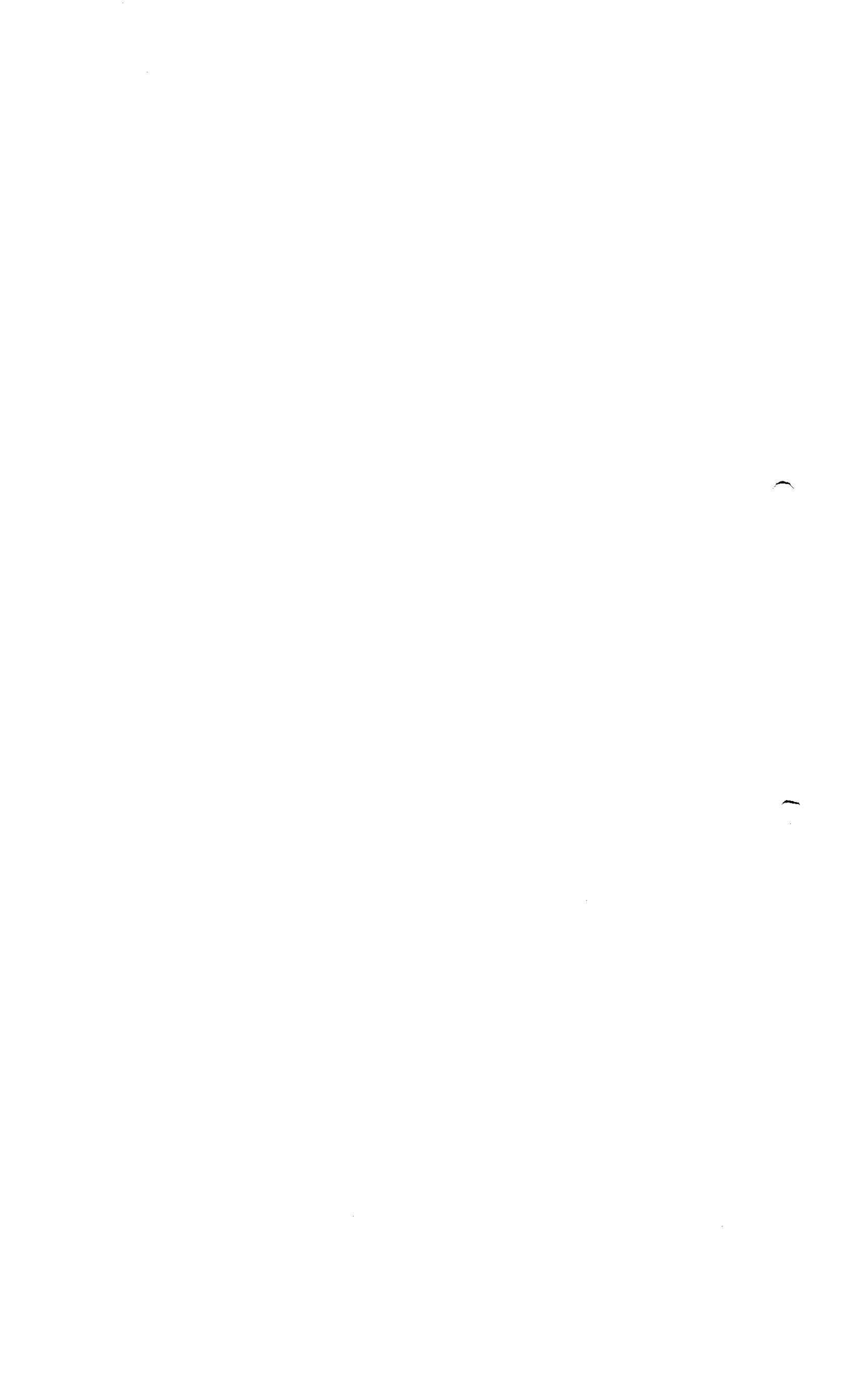
Se realiza un análisis ANOVA para comparar los resultados obtenidos en condiciones operativas diferentes:

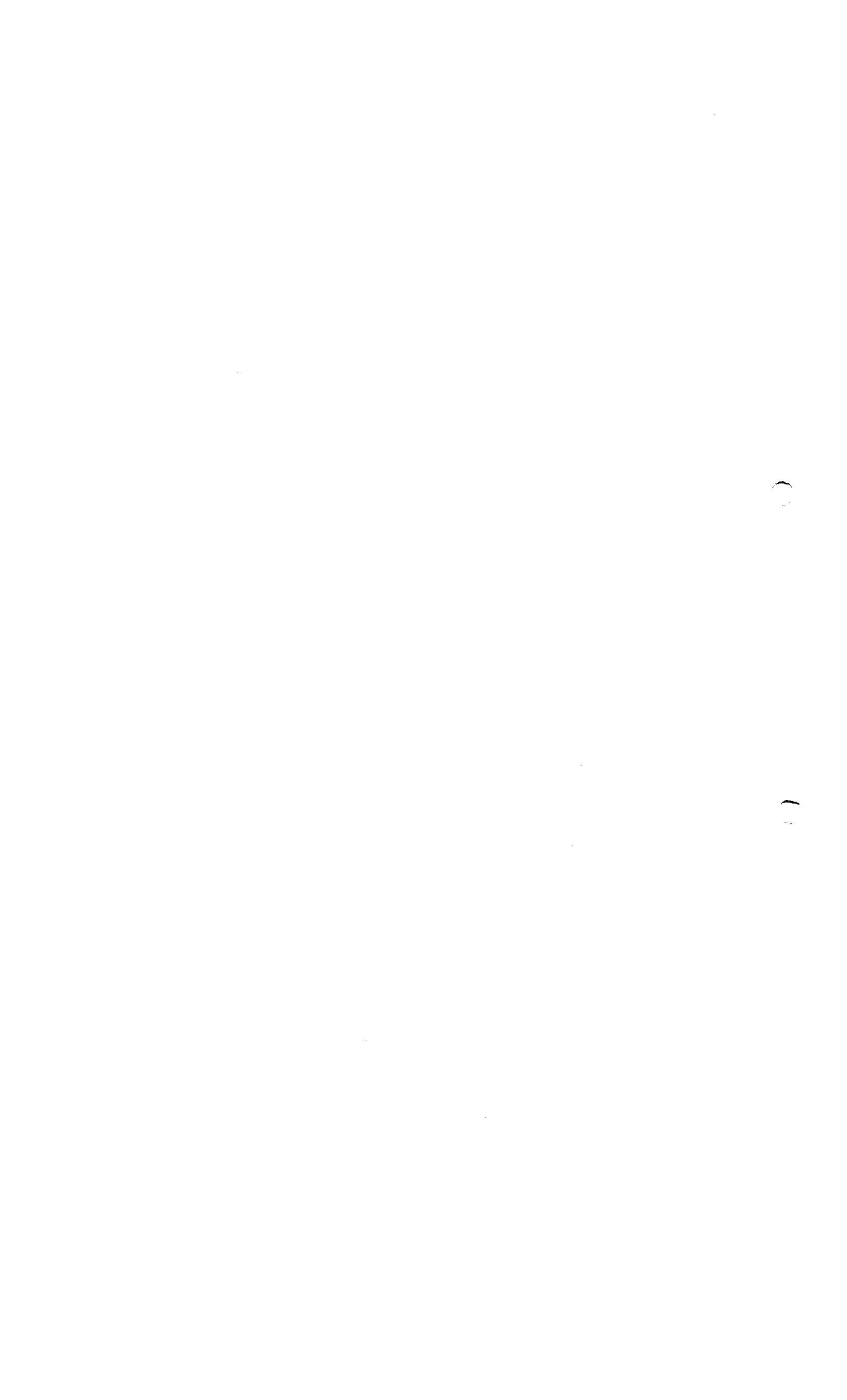
- Efecto del lote (FDV01398, FDV01416 y FDV01420);
- Efecto del método (*in vitro*, *in vivo*);
- Efecto de la degradación (vacuna intacta y vacuna degradada un 50%).

El límite de significancia para la interacción se establece en $\alpha = 5\%$.

Puesto que no existe una interacción entre lote/método/degradación ($p = 0,80$), el análisis se repite sin este nivel de interacción.

No existe interacción entre lote/degradación ($p = 0,85$). No obstante, sí que existe una interacción significativa entre degradación/método ($p < 0,01$) y una interacción entre lote/método próxima al límite de significancia ($p = 0,07$). Los efectos de la degradación y del lote pueden considerarse significativamente diferentes entre los 2 métodos. Por lo tanto, el análisis se repite por método.







Conclusiones

Para el método *in vitro*, la disminución de los resultados de contenido de antígeno D (log UD/mL) para el tipo 1 está estrechamente vinculada al nivel de degradación.

Así pues, se comprobó el criterio siguiente para la prueba de potencia *in vitro*:

Resultados de contenido de antígeno D (vacuna intacta)	>	Resultados de contenido de antígeno D (vacuna degradada un 50%)
--	---	---

2.1.12.2.5.1.3.1.2 Pruebas de potencia *in vivo*

Resultados

No existe una interacción significativa entre lote/degradación ($p = 0,83$). Tras haber retirado la interacción del modelo, pueden analizarse los efectos del lote y de la degradación.

El efecto del lote está próximo al límite de significancia ($p = 0,07$). Por consiguiente, existe una duda sobre la significancia de la diferencia entre los 3 lotes estudiados (FDV01398, FDV01416 y FDV01420).

Además, se llevó cabo un análisis por lote. Como puede verse en la Figura 2, no puede observarse ningún efecto de la degradación en los 3 lotes estudiados: FDV01398 ($p = 0,83$), FDV01416 ($p = 0,39$) y FDV01420 ($p = 0,76$). Así pues, para los 3 lotes estudiados, puede considerarse que los resultados obtenidos no son significativamente diferentes entre los 2 niveles de degradación (vacuna intacta y vacuna degradada un 50%).

Algunos resultados obtenidos para la vacuna degradada un 50% son superiores o iguales a los obtenidos para la vacuna intacta (Figura 2).

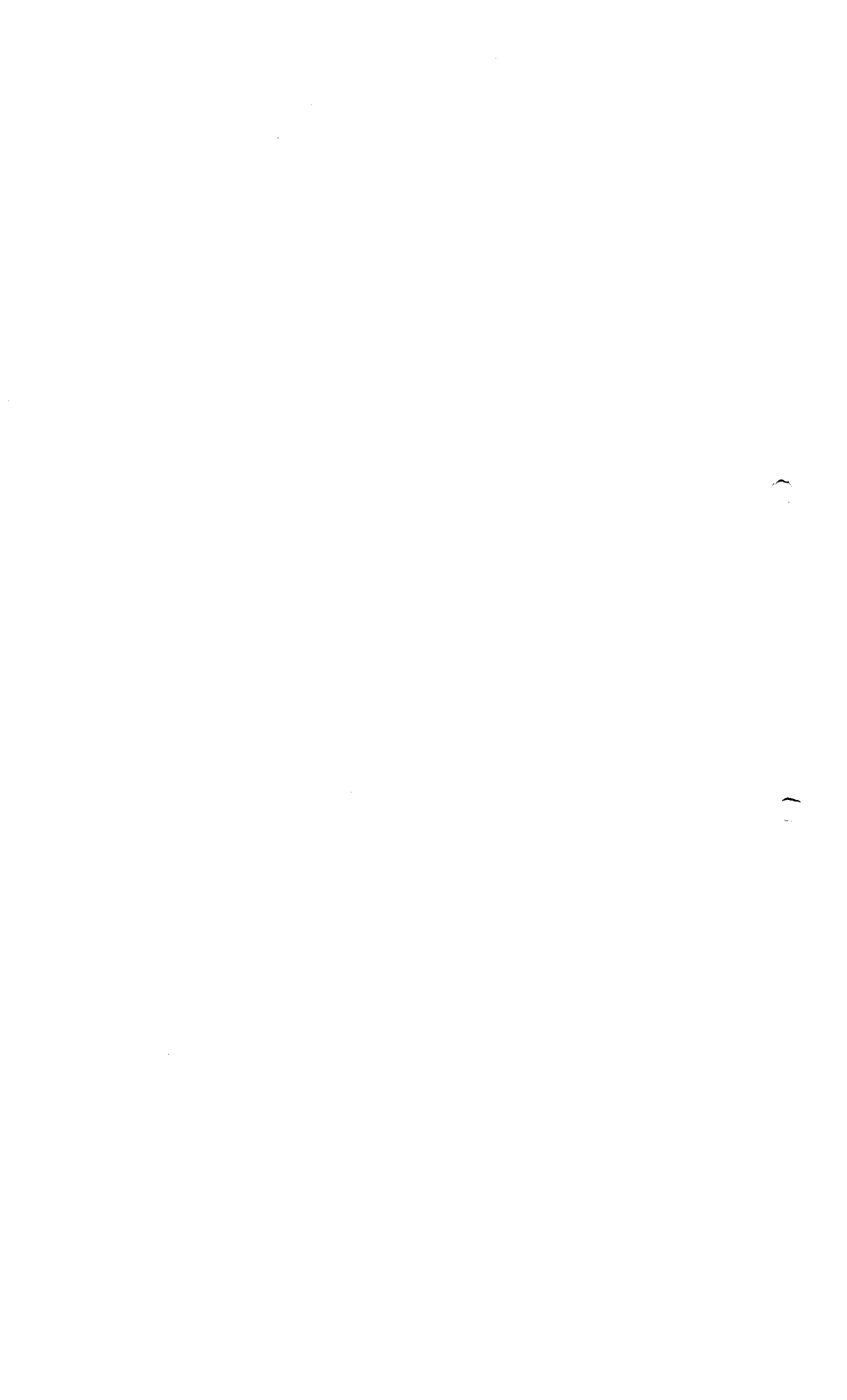
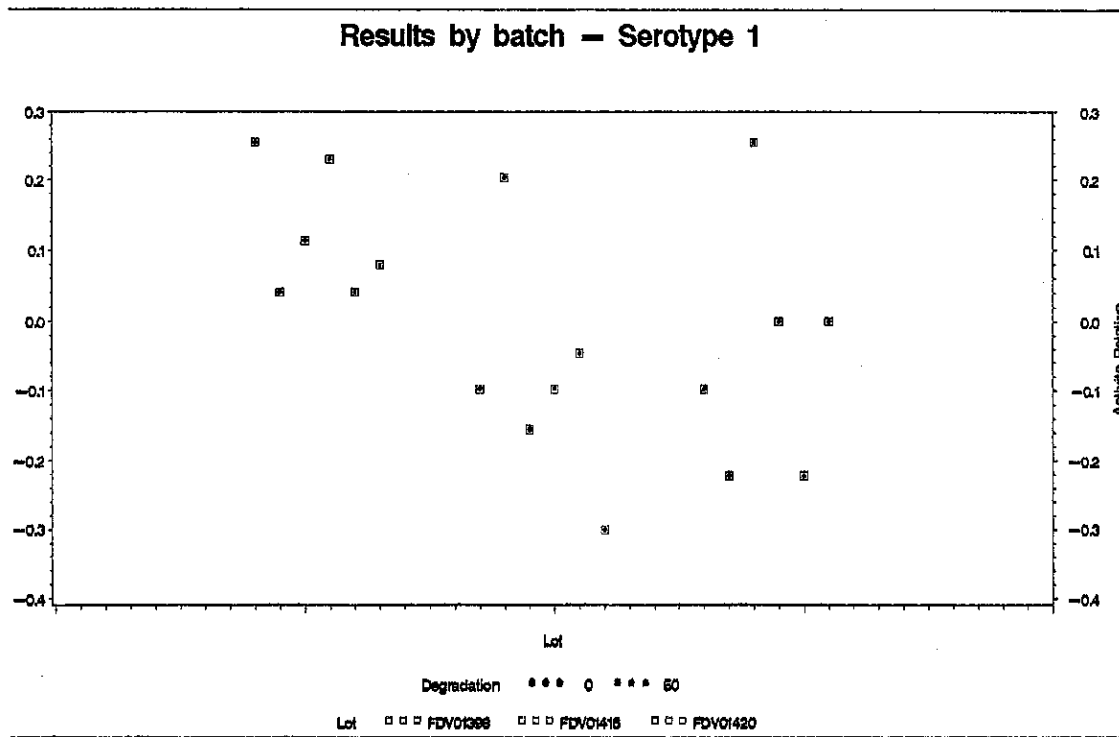




Figura 2: Actividad relativa en la prueba *in vivo* de cada lote de tipo 1 (expresada en logaritmos)

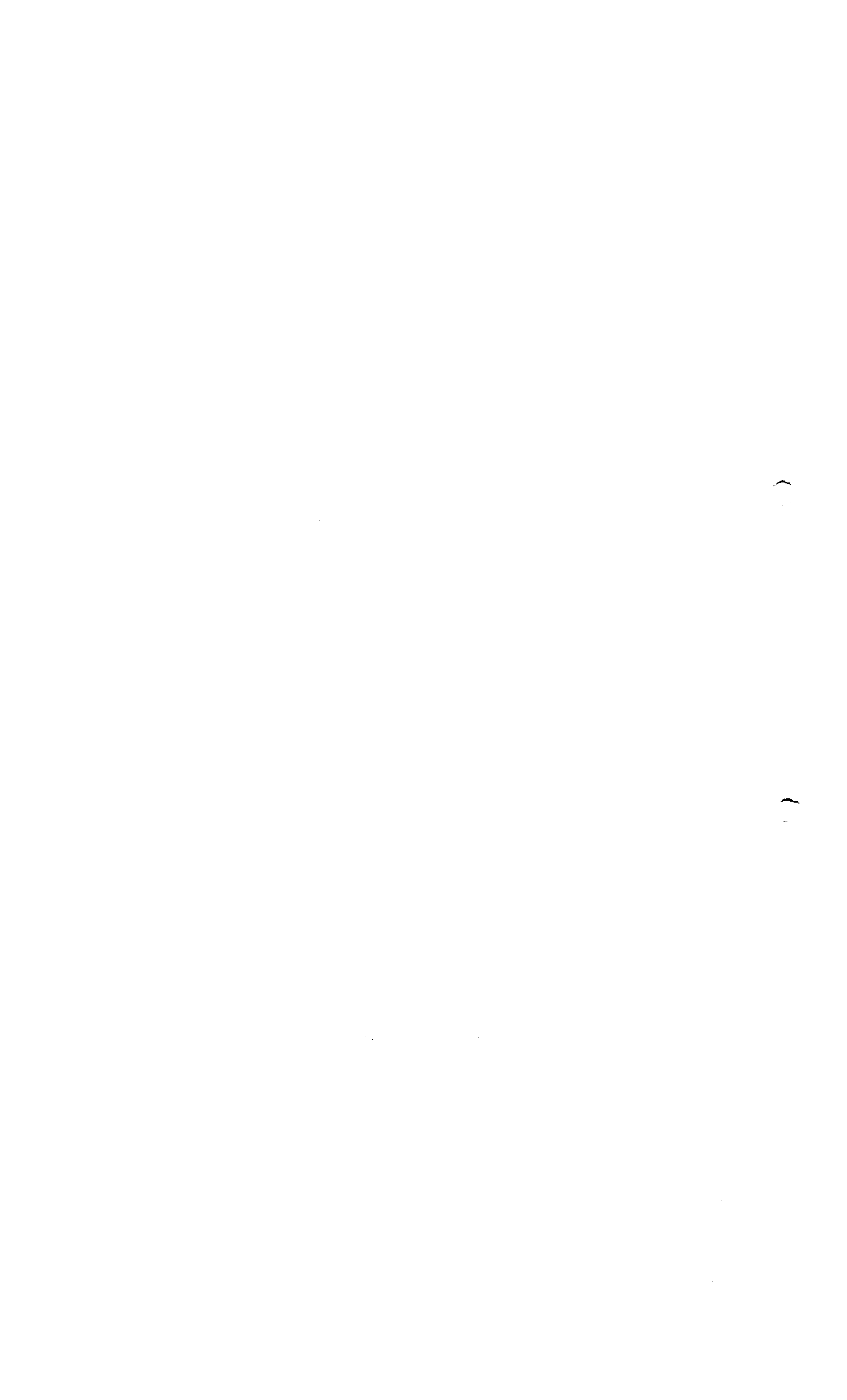


Legenda: Izquierda: lote FDV01398 / Centro: lote FDV01416 / Derecha: lote FDV01420.

Conclusiones

Para el método *in vivo*, no se comprueba el criterio siguiente:

$$\text{Actividad relativa (vacuna intacta)} > \text{Actividad relativa (vacuna degradada un 50\%)}$$





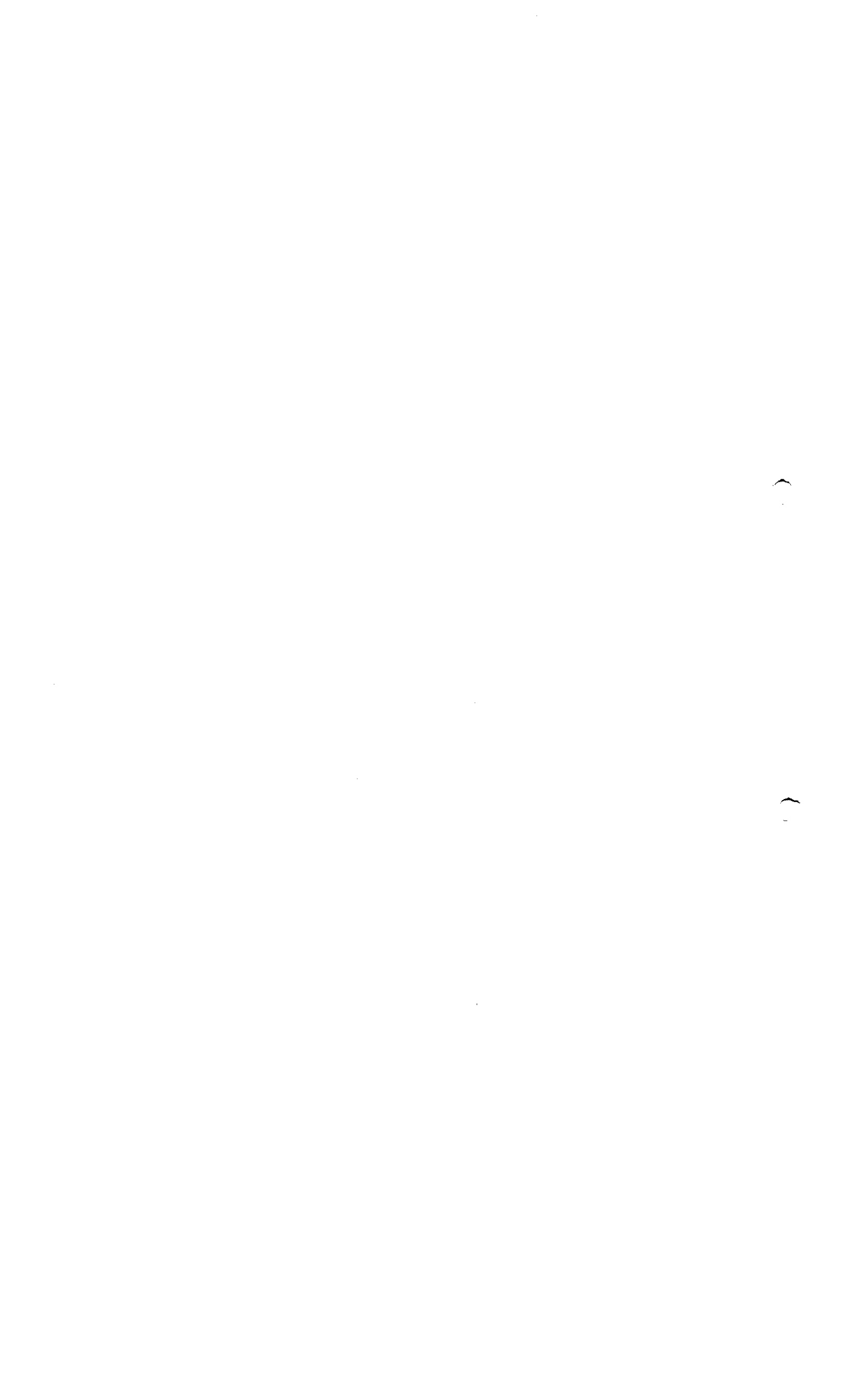
2.1.12.2.5.2 Serotipo 2

2.1.12.2.5.2.1 Análisis descriptivo: método *in vitro*

Tabla 9: Análisis descriptivo de los resultados del contenido de antígeno D (UD/mL) para el tipo 2: método *in vitro*

		Número de lote		
		FDV01398	FDV01416	FDV01420
Vacuna intacta (VI) (UD/mL)	Número de valores	3	3	3
	Media	1,1025 que equivale a 12,663 en forma aritmética	1,1375 que equivale a 13,724 en forma aritmética	1,1248 que equivale a 13,329 en forma aritmética
	Intervalo de confianza del 95 %	[1,0705; 1,1345] que equivale a [11,763; 13,631] en forma aritmética	[1,0899; 1,1851] que equivale a [12,301; 15,313] en forma aritmética	[1,0924; 1,1572] que equivale a [12,370; 14,363] en forma aritmética
Vacuna degradada un 50% (VM) (UD/mL)	Número de valores	3	3	3
	Media	0,7965 que equivale a 6,259 en forma aritmética	0,8302 que equivale a 6,764 en forma aritmética	0,8471 que equivale a 7,032 en forma aritmética
	Intervalo de confianza del 95 %	[0,7323; 0,8607] que equivale a [5,399; 7,256] en forma aritmética	[0,7899; 0,8705] que equivale a [6,164; 7,421] en forma aritmética	[0,8237; 0,8704] que equivale a [6,664; 7,421] en forma aritmética
Proporción (VI) / (VM)		Diferencia = 0,306 [0,274; 0,338] (log) que equivale a proporción = 2,02 [1,88; 2,18] en forma aritmética	Diferencia = 0,307 [0,300; 0,315] (log) que equivale a proporción = 2,03 [2,00; 2,06] en forma aritmética	Diferencia = 0,278 [0,265; 0,291] (log) que equivale a proporción = 1,90 [1,84; 1,95] en forma aritmética

Nota: Para los 3 lotes estudiados, la proporción observada es similar a la proporción teórica (2 para un producto degradado un 50%).





2.1.12.2.5.2.2 Análisis descriptivo: método *in vivo*

Tabla 10: Análisis descriptivo de los resultados de actividad relativa (tipo 2): método *in vivo*

		Número de lote		
		FDV01398	FDV01416	FDV01420
Vacuna intacta (VI) (actividad relativa)	Número de valores	3	2	2
	Media	0,1015 que equivale a 1,263 en forma aritmética	0,0414 que equivale a 1,100 en forma aritmética	-0,1259 que equivale a 0,748 en forma aritmética
	Intervalo de confianza del 95 %	[-0,4213; 0,6243] que equivale a [0,379; 4,210] en forma aritmética	No hay intervalo de confianza porque no se observa variabilidad entre los 2 resultados	[-3,5824; 3,3306] que equivale a [0,000; 2140,987] en forma aritmética
Vacuna degradada un 50% (VM) (actividad relativa)	Número de valores	3	2	3
	Media	0,1848 que equivale a 1,530 en forma aritmética	-0,1298 que equivale a 0,742 en forma aritmética	-0,0323 que equivale a 0,928 en forma aritmética
	Intervalo de confianza del 95 %	[-0,6361; 1,0057] que equivale a [0,231; 10,131] en forma aritmética	[-2,3053; 2,0456] que equivale a [0,005; 111,078] en forma aritmética	[-0,6636; 0,5990] que equivale a [0,217; 3,972] en forma aritmética
Proporción (VI) / (VM)		Diferencia = -0,083 [-0,396; 0,229] (log) que equivale a proporción = 0,83 [0,40; 1,69] en forma aritmética	Diferencia = 0,171 [-2,004; 2,347] (log) que equivale a proporción = 1,48 [0,01; 222,16] en forma aritmética	Diferencia = -0,077 [-0,325; 0,170] (log) que equivale a proporción = 0,84 [0,47; 1,48] en forma aritmética

Nota: Para los 3 lotes estudiados, la proporción observada es inferior a la proporción teórica (2 para un producto degradado un 50%).

2.1.12.2.5.2.3 Análisis de los efectos del lote, método y degradación

Se realiza un análisis ANOVA para comparar los resultados obtenidos en condiciones operativas diferentes:

- Efecto del lote (FDV01398, FDV01416 y FDV01420);
- Efecto del método (*in vitro*, *in vivo*);
- Efecto de la degradación (vacuna intacta y vacuna degradada un 50%).

El límite de significancia para la interacción se establece en $\alpha = 5\%$.

Puesto que no existe una interacción entre lote/método/degradación ($p = 0,67$), el análisis se repite sin este nivel de interacción.

No existe interacción entre lote/degradación ($p = 0,66$) y entre lote/método ($p = 0,18$). No obstante, sí que existe una interacción significativa entre degradación/método ($p = 0,02$). El efecto de la degradación puede considerarse significativamente diferente entre los 2 métodos. Por lo tanto, el análisis se repite por método.





2.1.12.2.5.2.3.1 Prueba de potencia *in vitro*

Resultados

No existe una interacción significativa entre lote/degradación ($p = 0,27$). Tras haber retirado la interacción del modelo, pueden analizarse los efectos del lote y de la degradación.

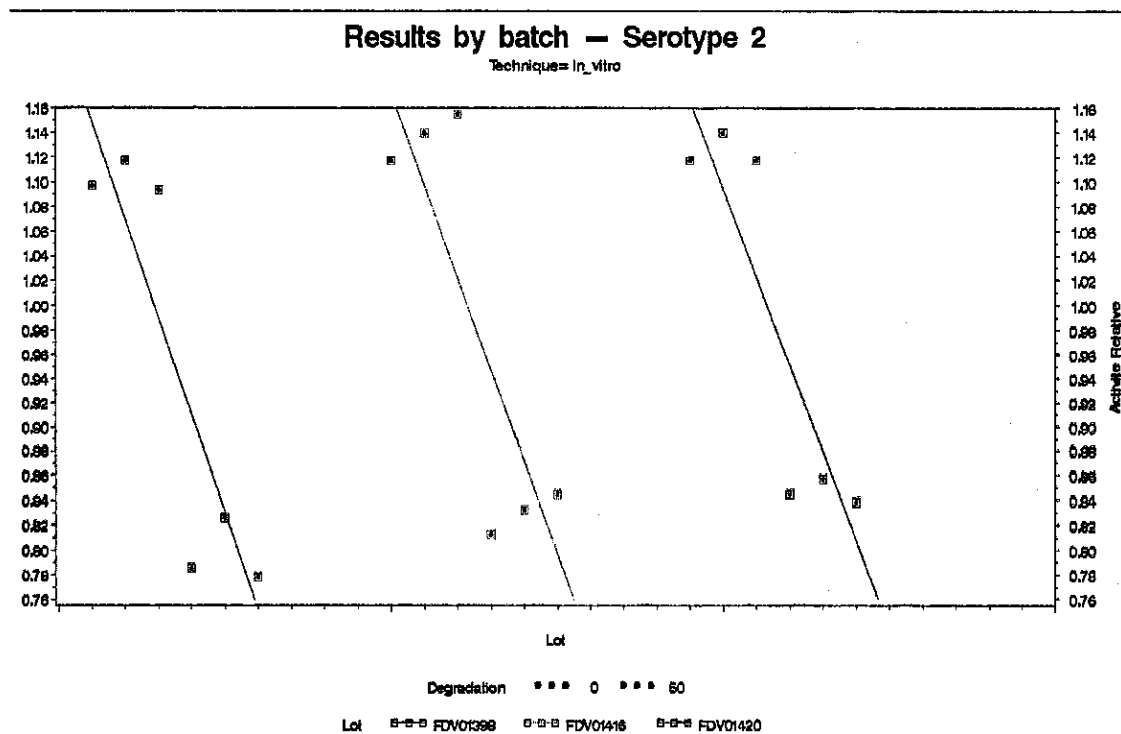
Hay un efecto significativo del lote ($p = 0,01$). Esto significa que los 3 lotes tienen un contenido de antígeno D similar.

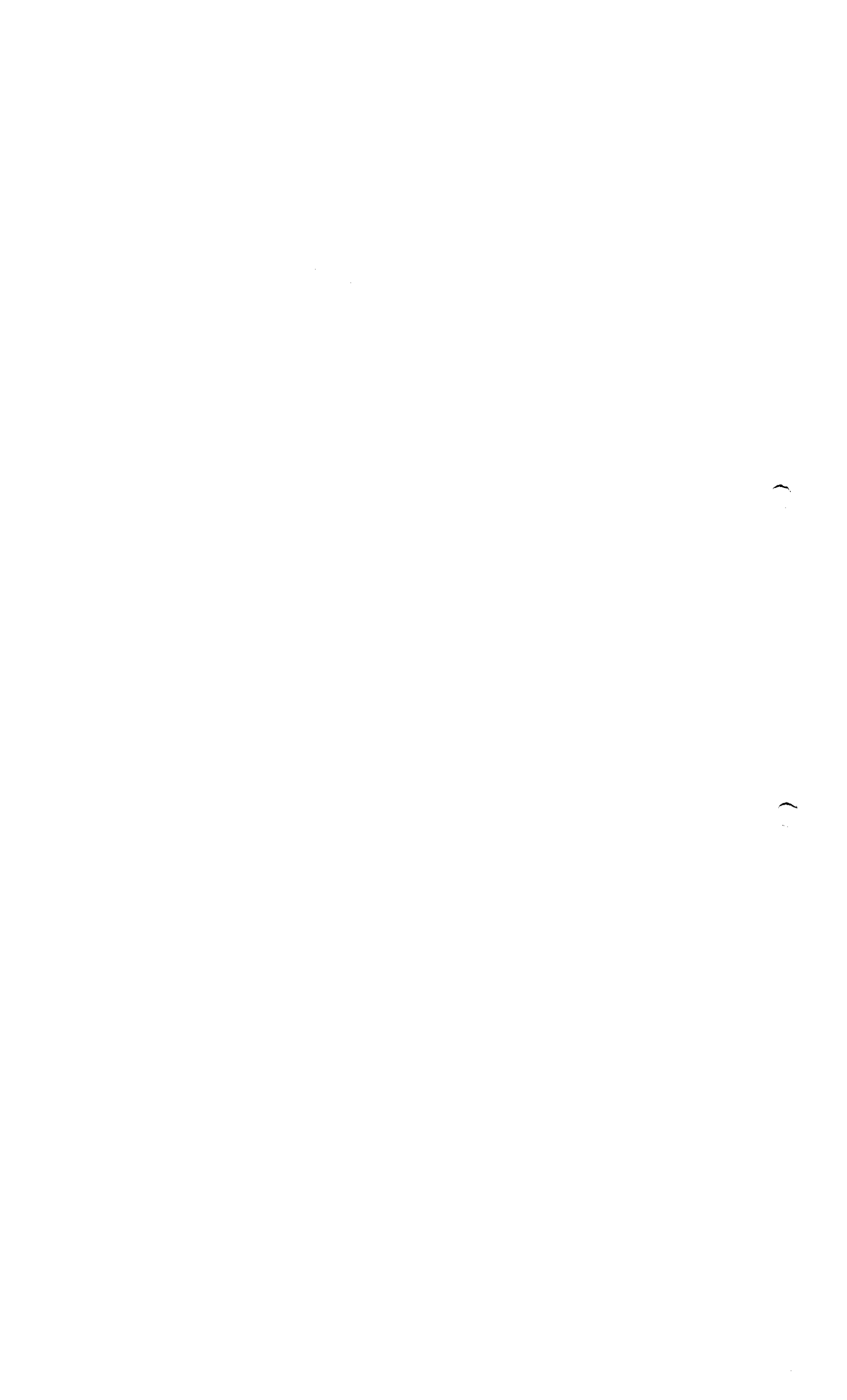
Además, se llevó cabo un análisis por lote. Como puede verse en la Figura 3, puede observarse un efecto significativo de la degradación en los 3 lotes estudiados: FDV01398, FDV01416 y FDV01420 ($p < 0,0001$). Por consiguiente, en los 3 lotes estudiados, puede considerarse que los resultados obtenidos son significativamente diferentes entre la vacuna intacta y la vacuna modificada (degradada un 50%).

Además, se observa un efecto significativo de la degradación ($p < 0,0001$). Por consiguiente, puede considerarse que los resultados obtenidos son significativamente diferentes entre la vacuna intacta y la vacuna modificada (degradada un 50%).

Según el nivel de degradación, hay una disminución significativa del contenido de antígeno D tipo 2 en los tres lotes analizados, como se indica en la Figura 3.

Figura 3: Resultados de contenido de antígeno D para el tipo 2 (log UD/mL) de la prueba *in vitro* para cada lote







Leyenda: Izquierda: lote FDV01398 / Centro: lote FDV01416 / Derecha: lote FDV01420

Conclusiones

Para el método *in vitro*, la disminución de los resultados de contenido de antígeno D (log UD/mL) para el tipo 2 está estrechamente vinculada al nivel de degradación.

Se comprobó el criterio siguiente para la prueba de potencia *in vitro*:

Resultados de contenido de antígeno D (vacuna intacta)	>	Resultados de contenido de antígeno D (vacuna degradada un 50%)
--	---	---

2.1.12.2.5.2.3.2 Prueba de potencia *in vivo*

Resultados

No existe una interacción significativa entre lote/degradación ($p = 0,72$). Tras haber retirado la interacción del modelo, pueden analizarse los efectos del lote y de la degradación.

No hay efecto significativo del lote ($p = 0,34$). Por consiguiente, puede considerarse que los resultados obtenidos no son significativamente diferentes entre los 3 lotes estudiados (FDV01398, FDV01416 y FDV01420).

Además, no se observa un efecto significativo de la degradación ($p < 0,89$). Por consiguiente, puede considerarse que los resultados obtenidos no son significativamente diferentes entre la vacuna intacta y la vacuna modificada (degradada un 50%).

Como puede verse en la Figura 4, algunos resultados obtenidos para la vacuna degradada al 50% son superiores o iguales a los resultados obtenidos para la vacuna intacta.

ROXANA MONTMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
INGENIERO
SANOFI PASTEUR S.A.

