

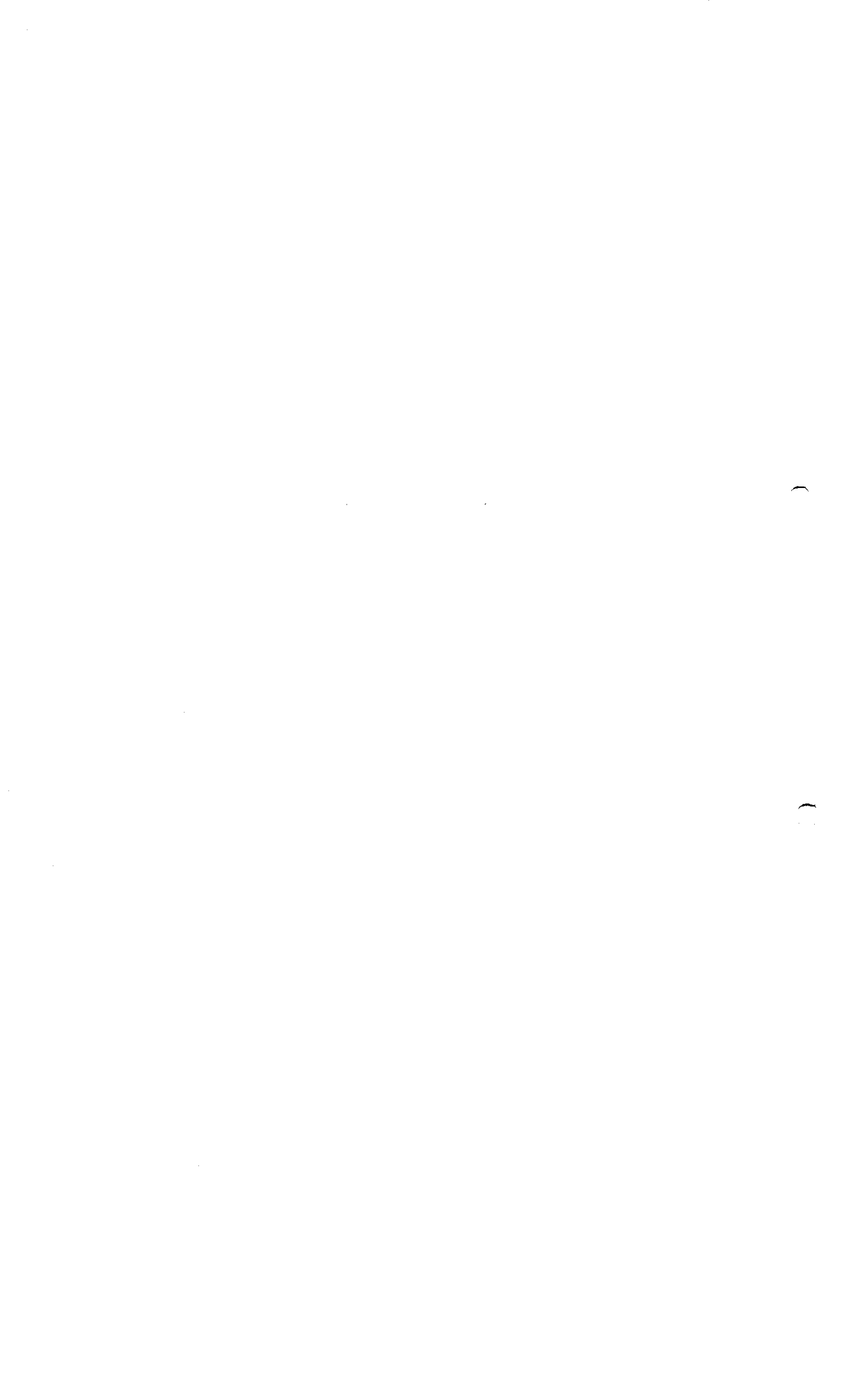


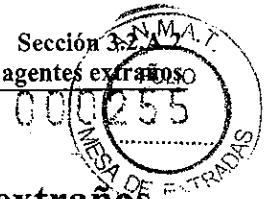
3.2.A.2

Adventitious Agents Safety Evaluation


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOPI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOPI PASTEUR S.A.





Sección 3.2.A.2 - Evaluación de seguridad de agentes extraños Evaluación general

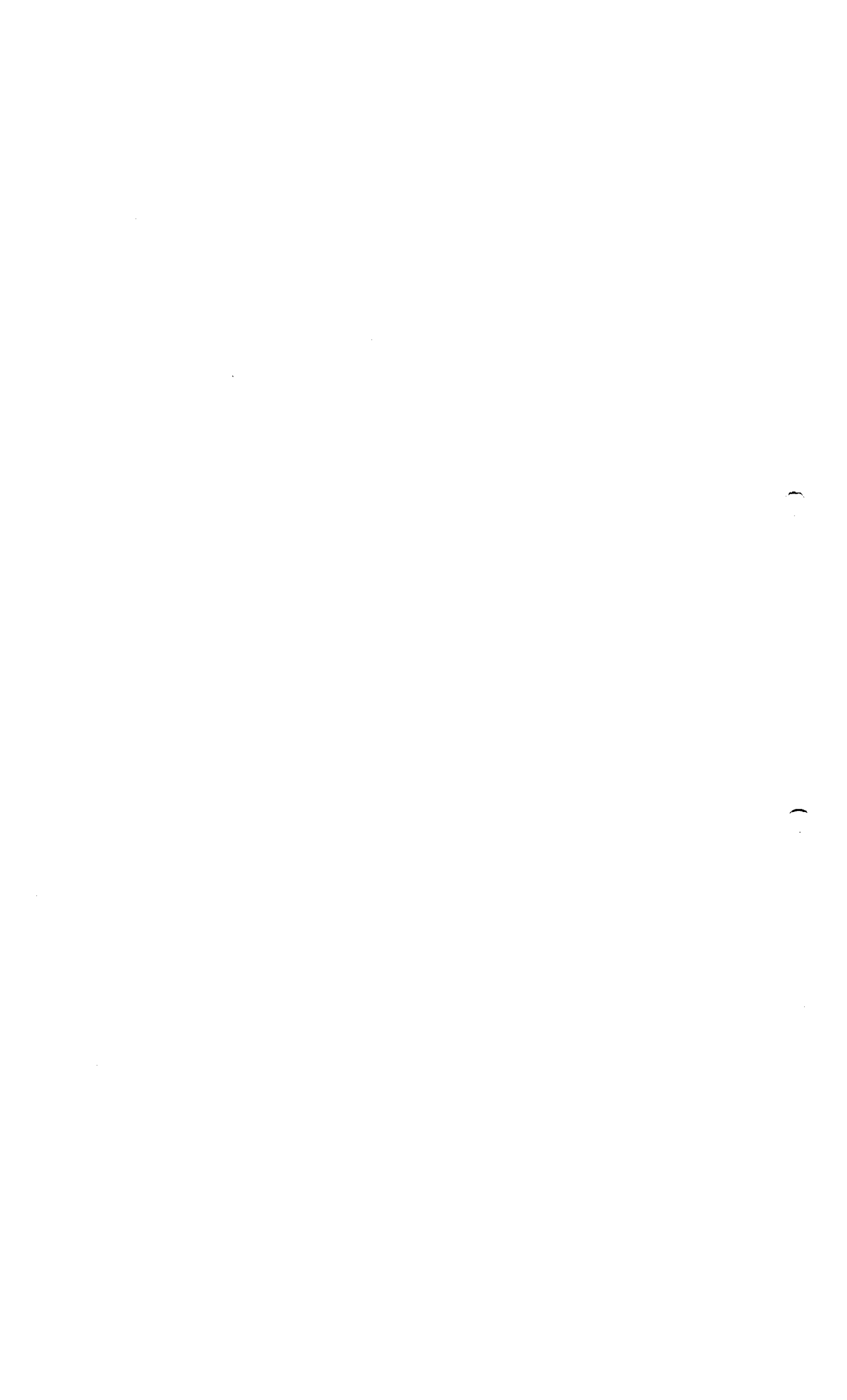
Índice

Lista de tablas	4
Lista de figuras	6
1 Introducción.....	7
2 Panorama de la evaluación de agentes extraños del principio activo de toxoide diftérico purificado.....	8
2.1 Materiales de origen biológico que son fuentes potenciales de agentes extraños no virales.....	10
2.1.1 Bacterias y hongos.....	10
2.1.2 Encefalopatías espongiformes transmisibles (EET).....	10
2.1.2.1 Introducción	10
2.1.2.2 Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados en la producción del toxoide diftérico purificado	11
2.1.2.3 Conclusión.....	13
2.2 Materiales de origen biológico que son fuentes potenciales de agentes extraños virales para el toxoide diftérico purificado	13
2.2.1 Identificación de materiales de origen biológico y análisis de materiales fuente	13
2.3 Conclusión	14
3 Panorama de la evaluación de agentes extraños del principio activo de toxoide tetánico purificado.....	15
3.1 Materiales de origen biológico que son fuentes potenciales de agentes extraños no virales.....	17
3.1.1 Bacterias y hongos.....	17
3.1.2 Encefalopatías espongiformes transmisibles (EET).....	17
3.1.2.1 Introducción	17
3.1.2.2 Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados en la producción del toxoide tetánico purificado.....	18
3.1.2.3 Conclusión.....	21
3.2 Materiales de origen biológico que son fuentes potenciales de agentes extraños virales.....	21
3.2.1 Identificación de materiales de origen biológico y análisis de materiales fuente	21



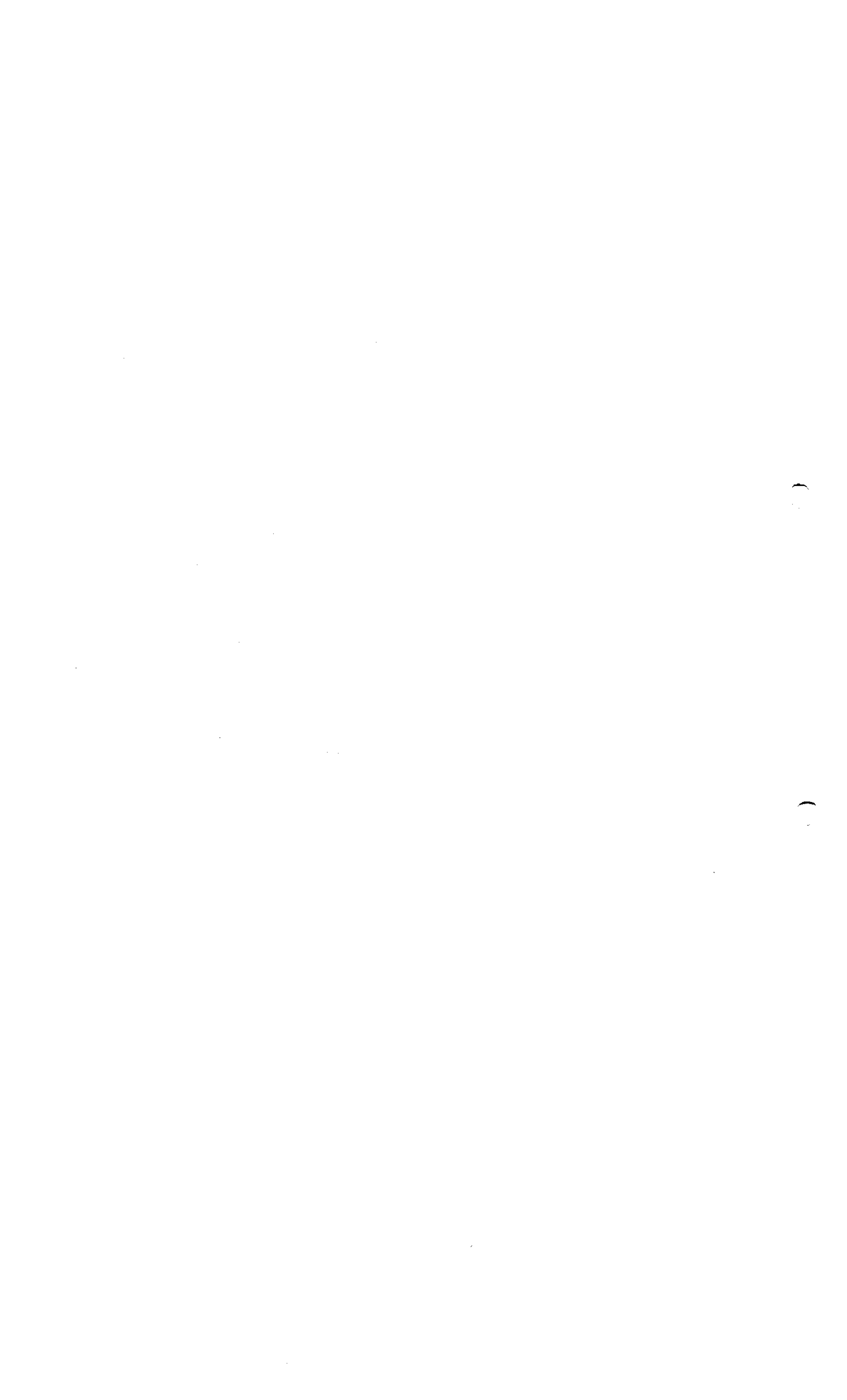


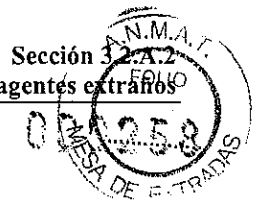
3.3	Conclusión	23
4	Panorama de la evaluación de agentes extraños de los principios activos: Pertussis acelular de dos componentes (toxoides pertúsicos purificados adsorbidos (PTxd) y hemaglutinina filamentosa purificada adsorbida (FHA))	24
4.1	Panorama del proceso de producción (diagramas de flujo)	24
4.2	Materiales de origen biológico que son fuentes potenciales de agentes extraños no virales	27
4.2.1	Bacterias y hongos	27
4.2.2	Encefalopatías espongiformes transmisibles (EET)	28
4.2.2.1	Introducción	28
4.2.2.2	Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados en la producción de pertussis acelular de 2 componentes (PTxd-FHA)	28
4.2.3	Conclusión	30
4.3	Materiales de origen biológico que son fuentes potenciales de agentes extraños virales	31
4.3.1	Identificación de materiales de origen biológico y análisis de materiales fuente	31
4.4	Conclusión	32
5	Panorama de la evaluación de agentes extraños del principio activo trivalente concentrado de virus de la poliomielitis inactivado	33
5.1	Materiales de origen biológico que son fuentes potenciales de agentes extraños no virales	35
5.1.1	Bacterias, microplasma y hongos	35
5.1.2	Encefalopatías espongiformes transmisibles (EET)	39
5.1.2.1	Introducción	39
5.1.2.2	Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados en la producción de trivalente concentrado de virus de la poliomielitis inactivado	39
5.1.2.3	Materiales de origen bovino (que no sean lácteos) utilizados en la producción de bancos de células maestros, bancos de células de trabajo, MSL, WSL y graneles	41
5.1.2.4	Conclusión	41
5.2	Materiales de origen biológico que son fuentes potenciales de agentes extraños virales	41
5.2.1	Identificación de materiales de origen biológico y análisis de materiales fuente	41
5.2.2	Conclusión	46
5.3	Conclusión general	46
6	Panorama de la evaluación de agentes extraños del principio activo antigénico de superficie de la hepatitis B	47
6.1	Materiales de origen biológico que son fuentes potenciales de agentes extraños no virales	49





6.1.1	Bacterias y hongos.....	49
6.1.2	Encefalopatías espongiformes transmisibles (EET).....	49
6.1.2.1	Introducción	49
6.1.2.2	Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados en la producción del antígeno de superficie de la hepatitis B.....	50
6.1.2.3	Materiales de origen bovino (que no sean lácteos) utilizados en la producción de lotes MSL, WSL y graneles	50
6.1.3	Conclusión.....	50
6.2	Materiales de origen biológico que son fuentes potenciales de agentes extraños virales.....	51
6.2.1	Identificación de materiales de origen biológico y análisis de materiales fuente	51
6.3	Conclusión	51
7	Panorama de la evaluación de agentes extraños del principio activo granel de polisacárido conjugado de haemophilus de tipo b.....	52
7.1	Materiales de origen biológico que son fuentes potenciales de agentes extraños no virales.....	56
7.1.1	Bacterias y hongos.....	56
7.1.2	Encefalopatías espongiformes transmisibles (EET).....	57
7.1.2.1	Introducción	57
7.1.2.2	Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados en la producción del granel de polisacárido conjugado de haemophilus tipo b	57
7.1.2.3	Conclusión.....	61
7.2	Materiales de origen biológico que son fuentes potenciales de agentes extraños virales.....	61
7.2.1	Identificación de materiales de origen biológico y análisis de materiales fuente	61
7.3	Conclusión	64
8	Panorama de la evaluación de agentes extraños del producto medicinal vacuna Hexaxim.....	65
8.1	Conclusión	68





Lista de tablas

Tabla 1: Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados en la producción del toxoide diftérico purificado	12
Tabla 2: Materiales de origen animal empleados en la producción del toxoide diftérico purificado	14
Tabla 3: Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados en la producción de los lotes de siembra de <i>Clostridium tetani</i> y toxoide tetánico purificado	19
Tabla 4: Materiales de origen animal empleados en la producción del toxoide tetánico purificado	22
Tabla 5: Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados en la producción de pertussis acelular de 2 componentes (PTxd-FHA)	29
Tabla 6: Materiales de origen animal empleados en la producción de pertussis acelular de 2 componentes (PTxd-FHA)	32
Tabla 7: Pruebas de control de calidad del banco de células de trabajo Vero actual (de LS11) para detectar contaminación no viral en el pasaje 137	36
Tabla 8: Pruebas de control de calidad de las células del WCB Vero actual (de LS11) para detectar contaminación no viral en el pasaje 147	37
Tabla 9: Pruebas de control de calidad del lote de siembra de poliovirus para detectar contaminación no viral	38
Tabla 10: Pruebas de control durante el proceso y de calidad realizadas durante el proceso de producción de trivalente concentrado de IPV para detectar contaminación no viral	38
Tabla 11: Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados en la producción del banco de células Vero, el lote de siembra de poliovirus y la producción de trivalente concentrado de virus de la poliomiелitis inactivado	40
Tabla 12: Materiales de origen animal empleados en la producción del granel de trivalente concentrado de virus de la poliomiелitis inactivado	42
Tabla 13: Pruebas de control de calidad del banco de células de trabajo Vero (de LS11) para detectar contaminación no viral en el pasaje 137	43
Tabla 14: Pruebas de control de calidad del banco de células de trabajo Vero (de LS11) para detectar contaminación no viral en el pasaje 147	44
Tabla 15: Pruebas de control de calidad del lote de siembra de trabajo de poliovirus para detectar contaminación no viral	45
Tabla 16: Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados en la producción de los lotes de siembra de <i>Hansenula polymorpha</i> y el antígeno de superficie de la hepatitis B	50

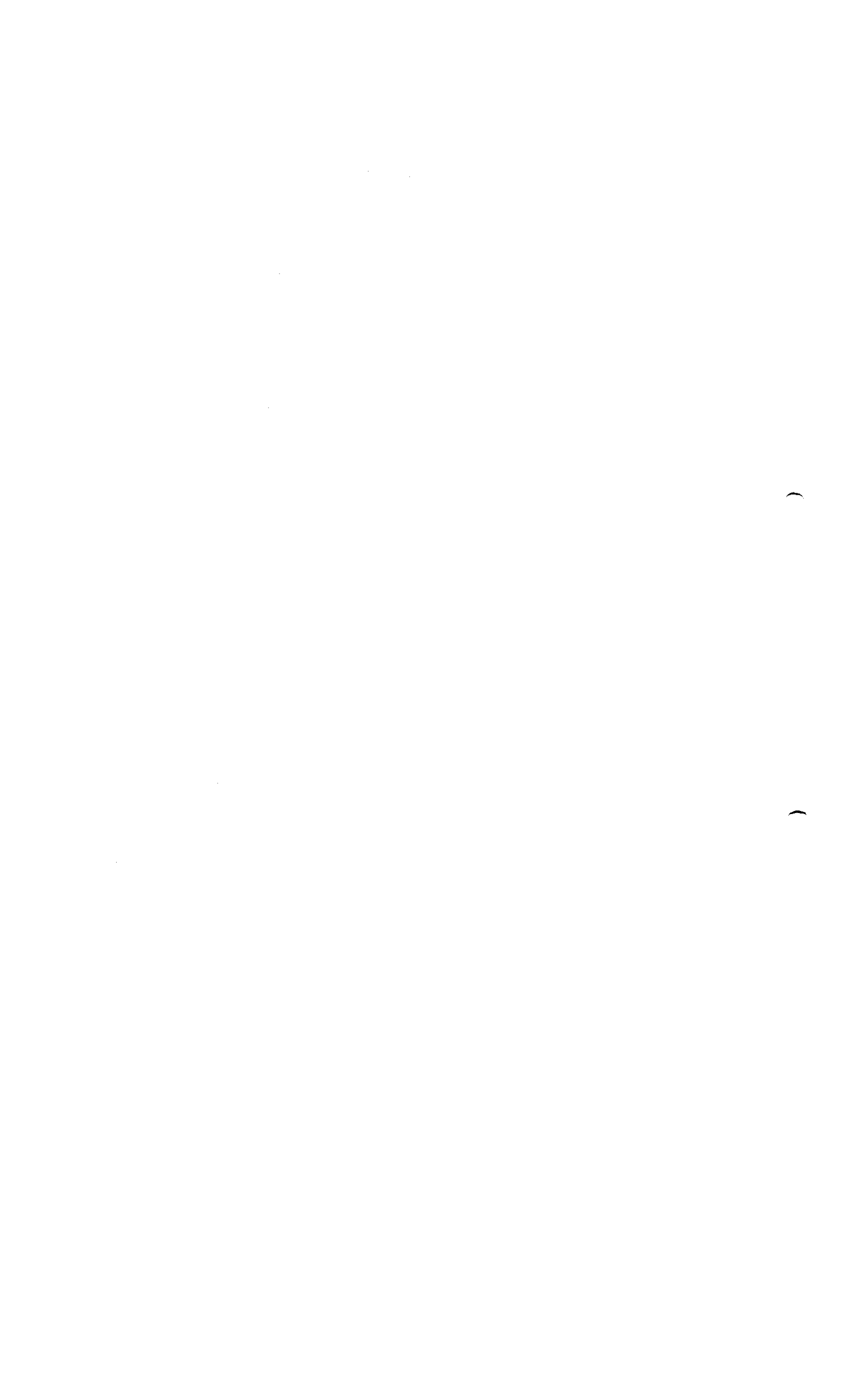




Tabla 17: Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados para producir lotes de siembra de *Haemophilus influenzae* tipo b y el granel de polisacárido conjugado de *Haemophilus* tipo b.....58

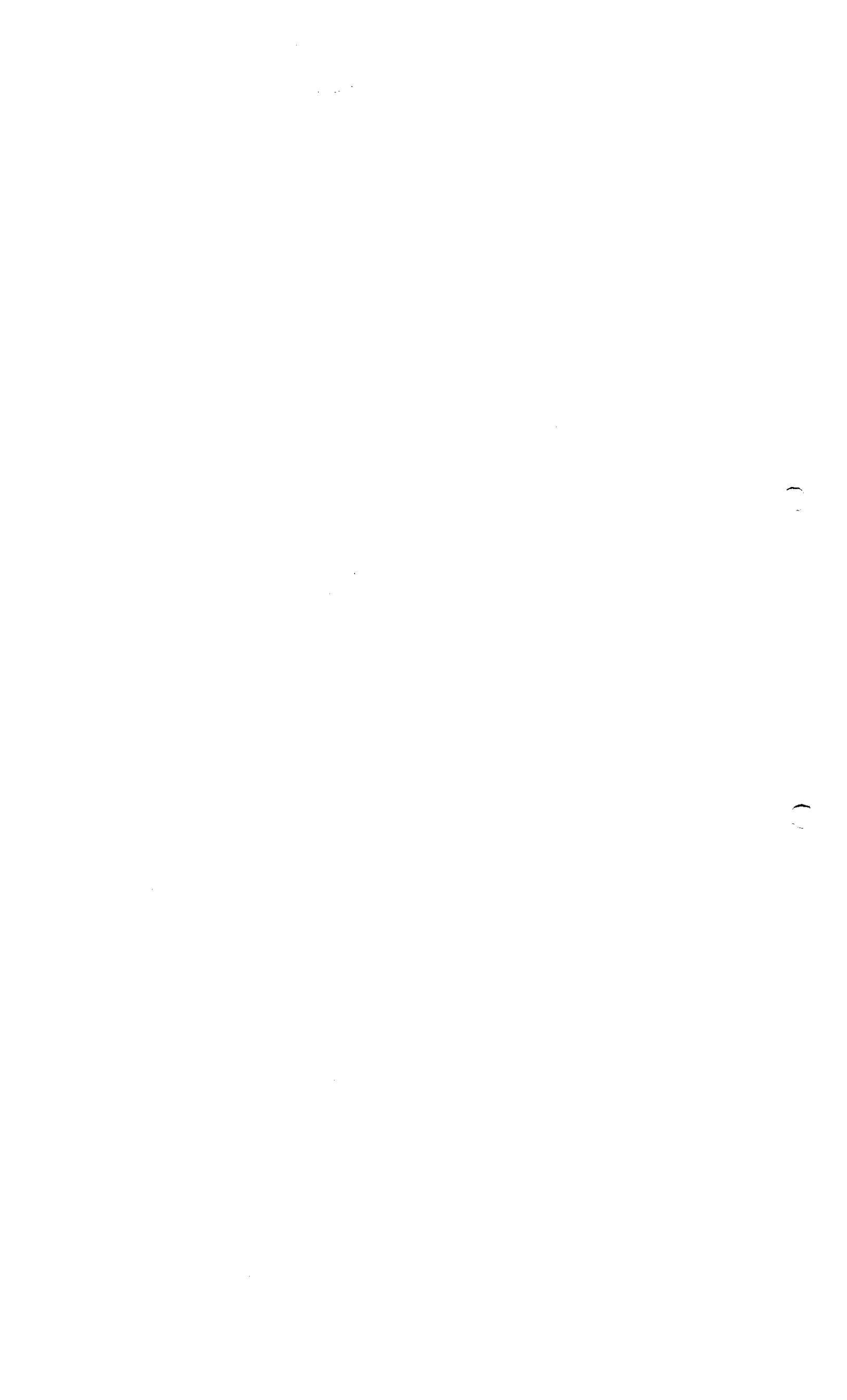
Tabla 18: Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados para producir los lotes de siembra de *Clostridium tetani* y granel de proteína tetánica purificada.....59

Tabla 19: Materiales de origen animal empleados para producir el polisacárido de *Haemophilus* tipo b.....62

Tabla 20: Materiales de origen animal empleados para producir la proteína tetánica concentrada purificada.....63


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

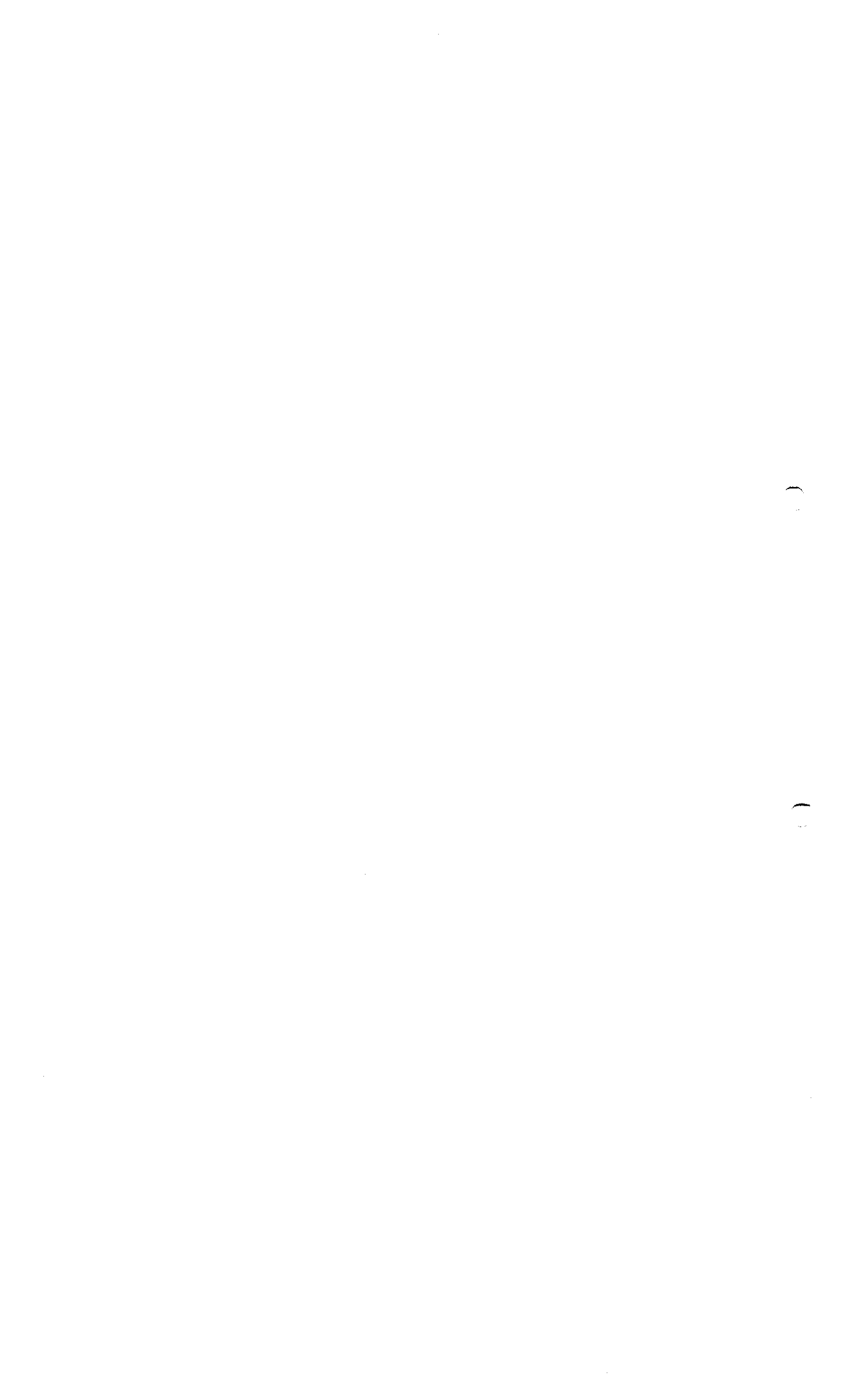

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

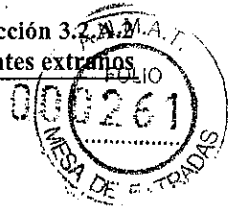




Lista de figuras

Figura 1: Evaluación de seguridad de agentes extraños: Fuentes de contaminación potenciales y controles durante la producción del toxoide diftérico purificado.....	9
Figura 2: Evaluación de seguridad de agentes extraños: Fuentes de contaminación potenciales y controles durante la producción del toxoide tetánico purificado.....	16
Figura 3: Evaluación de la seguridad de las fuentes de contaminación potenciales con agentes extraños y controles durante el proceso de elaboración o de producción de la pertussis acelular de 2 componentes (PTxd-FHA) (Parte 1/2)	25
Figura 4: Evaluación de la seguridad de las fuentes de contaminación potenciales con agentes extraños y controles durante el proceso de elaboración o de producción de la pertussis acelular de 2 componentes (PTxd-FHA) (Parte 2/2)	26
Figura 5: Evaluación de seguridad de agentes extraños: Fuentes potenciales de contaminación endógena y controles de la contaminación durante la producción de células	34
Figura 6: Evaluación de seguridad de agentes extraños: Fuentes potenciales de contaminación endógena y controles de la contaminación en el sistema de lotes de siembra	35
Figura 7: Evaluación de seguridad de agentes extraños: Fuentes de contaminación potencial y controles durante la producción del antígeno de superficie de la hepatitis B	48
Figura 8: Evaluación de seguridad de agentes extraños: Fuentes de contaminación potencial y controles durante la producción del polisacárido de Haemophilus tipo b.....	53
Figura 9: Evaluación de seguridad de agentes extraños: Fuentes de contaminación potencial y controles durante la producción de la proteína tetánica	54
Figura 10: Evaluación de seguridad de agentes extraños: Fuentes de contaminación potencial y controles durante la producción del granel de polisacárido conjugado de haemophilus de tipo b .	55
Figura 11: Evaluación de seguridad de agentes extraños: Fuentes de contaminación potencial y controles durante la producción de la vacuna Hexaxim (Parte 1/2).....	66
Figura 12: Evaluación de seguridad de agentes extraños: Fuentes de contaminación potencial y controles durante la producción de la vacuna hexavalente (Parte 2/2)	67





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

1 Introducción

En esta sección se presenta información de evaluación del riesgo con respecto a la contaminación potencial con agentes extraños durante el proceso de elaboración de la vacuna hexavalente DTacP-IPV-HepB-PRP-T (también llamada vacuna Hexaxim).

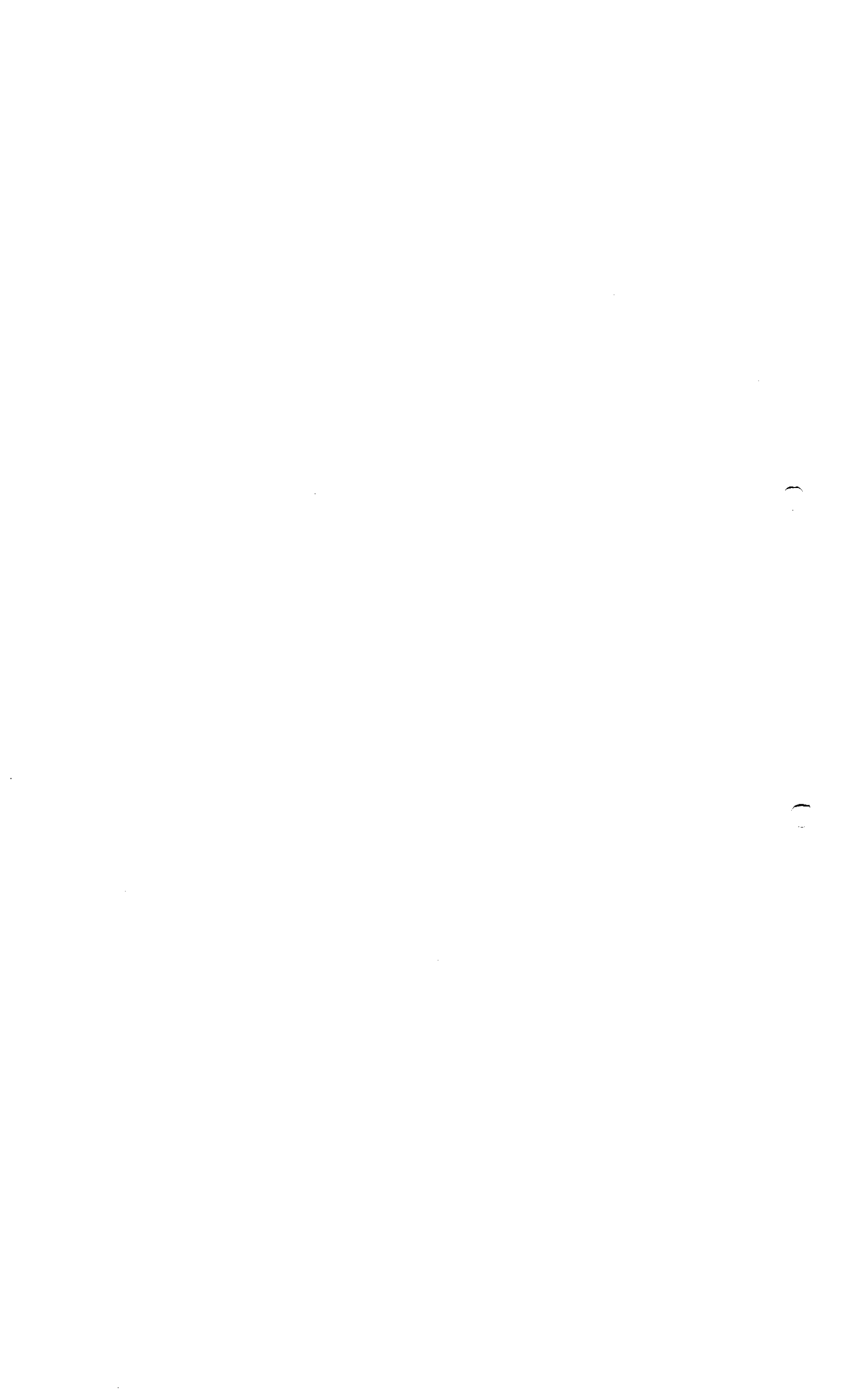
Dado que la vacuna Hexaxim es una vacuna combinada, en esta sección se presenta la evaluación realizada en los lotes de siembra maestros (MSL), los lotes de siembra de trabajo (WSL) y cada principio activo (toxóide diftérico purificado (PDT), toxóide tetánico purificado (PTT), pertussis acelular de 2 componentes (toxóide pertúsico purificado (PTxd) y hemaglutinina filamentosa (FHA)), trivalente concentrado de virus de la poliomielitis inactivado (IPV), antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y granel de polisacárido conjugado de haemophilus tipo b (PRP-T)), así como durante el proceso de mezcla del producto medicinal (PM).

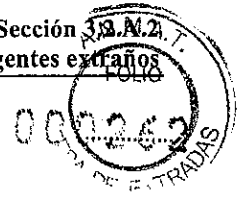
El control de agentes extraños depende de varios parámetros que se enumeran a continuación:

- Cumplimiento de los requisitos de buenas prácticas de manufactura (BPM) de la OMS y la Unión Europea. Los distintos pasos del proceso de elaboración se llevan a cabo en áreas clasificadas o bajo un sistema cerrado para controlar las fuentes externas de contaminación microbiana. El aire se filtra y se mantiene la sobrepresión en las áreas de producción;
- La selección y control de las materias primas y los materiales de inicio;
- La esterilización (filtración/vapor caliente) o el tratamiento térmico de los medios de cultivo y de las soluciones;
- El diseño de los procesos de elaboración de los principios activos;
- Los controles durante el proceso y las pruebas de control de calidad aplicados durante todos los procesos de producción.

Los últimos 4 puntos se comentan con más detalle en los capítulos siguientes en relación con los agentes virales, agentes de EET y bacterias/hongos/micoplasmas.

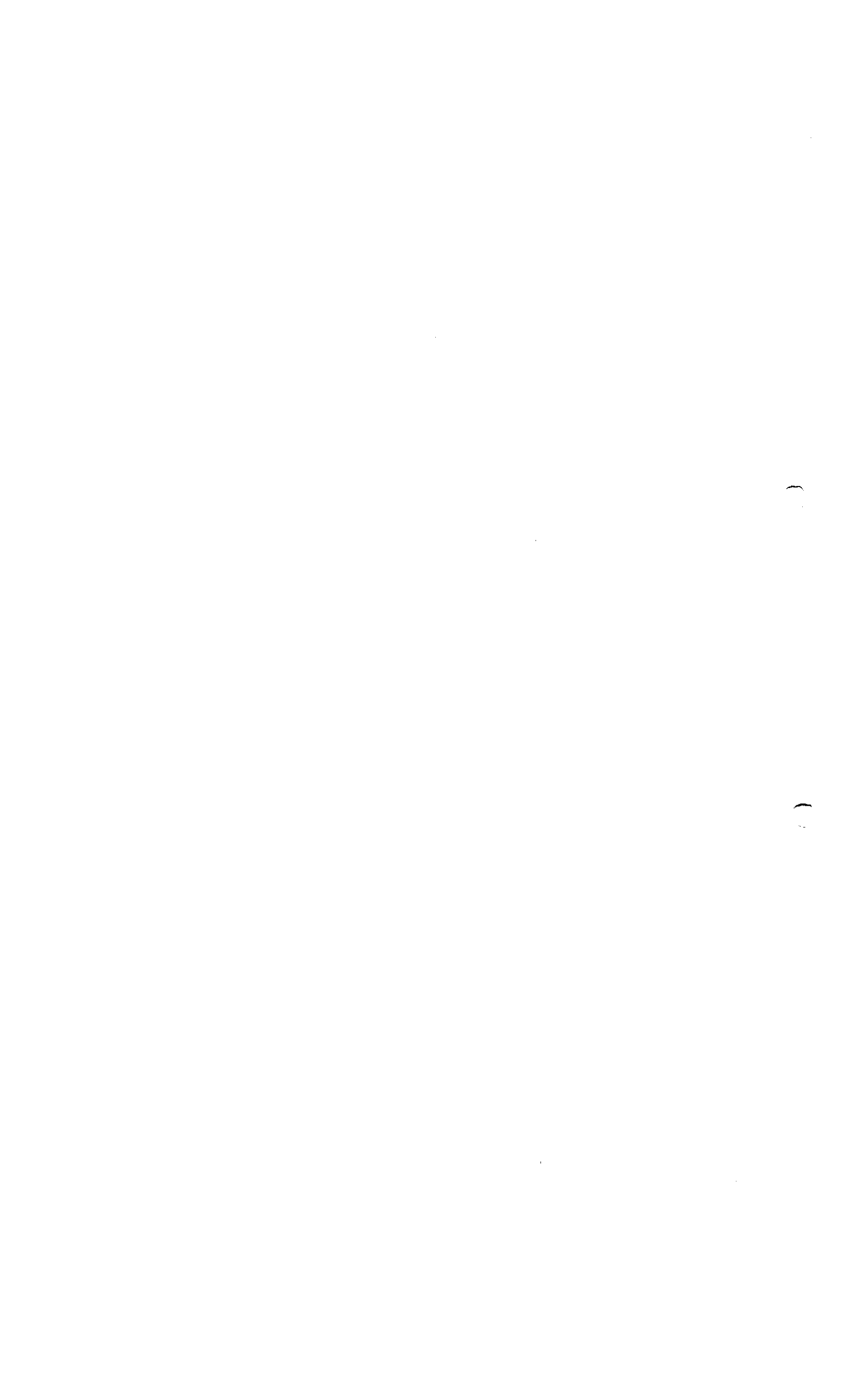
En los capítulos siguientes se presenta un panorama del proceso de producción de los seis principios activos (PDT, PTT, pertussis acelular de 2 componentes (FHA y PTxd), IPV, HBsAg y PPR-T) y de la vacuna Hexaxim, junto con todos los aspectos relacionados con la evaluación de seguridad de agentes extraños.





2 Panorama de la evaluación de agentes extraños del principio activo de toxoide diftérico purificado

La Figura 1 ilustra las posibles fuentes de contaminación de las materias primas, así como los análisis y las etapas de depuración que se aplican durante la elaboración del toxoide diftérico purificado.



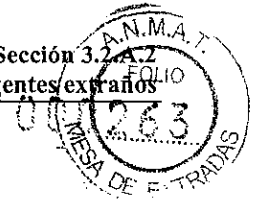
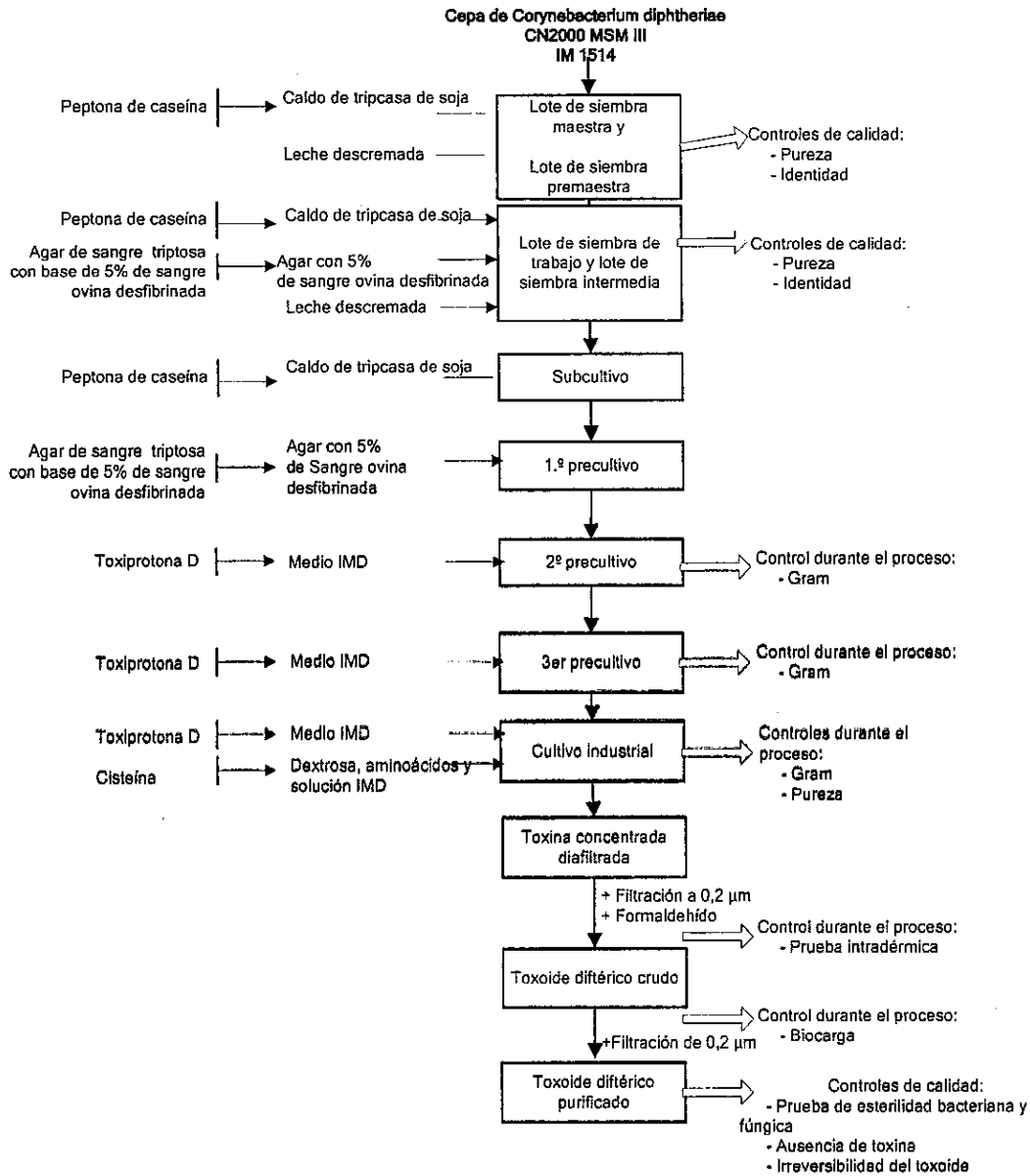
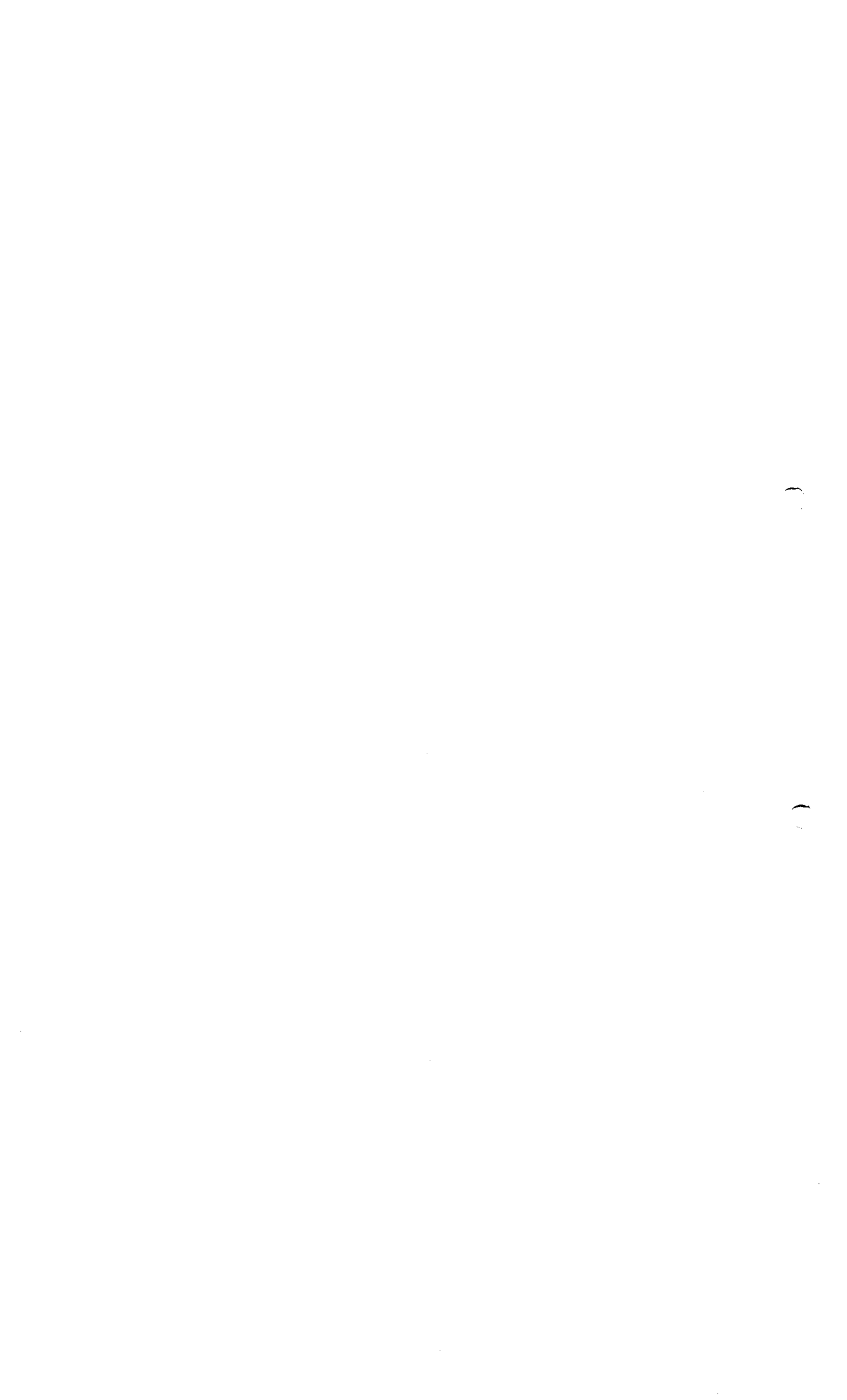


Figura 1: Evaluación de seguridad de agentes extraños: Fuentes de contaminación potenciales y controles durante la producción del toxoide diftérico purificado



ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ GERENTE SANOFI PASTEUR S.A.





2.1 Materiales de origen biológico que son fuentes potenciales de agentes extraños no virales

2.1.1 Bacterias y hongos

Todos los medios de cultivo y tampones utilizados en la producción del toxoide diftérico purificado reciben los siguientes tratamientos:

- Tratamiento con vapor caliente (incluyendo leche descremada utilizada para liofilizar los MSL y WSL) o
- Filtración de 0,2 μm .

Además, varios pasos del proceso de producción de los principios activos contribuyen a controlar el recuento microbiano:

- Tratamiento con formaldehído;
- Filtración de 0,2 μm en distintas etapas para obtener:
 - Toxoide diftérico crudo;
 - Toxoide diftérico purificado.

Se llevan a cabo controles durante el proceso y de calidad durante todo el proceso para detectar cualquier indicio de contaminación microbiana:

- Pruebas de pureza e identidad como pruebas de liberación de control de calidad de las cepas originales, lotes de siembra maestros y lotes de siembra de trabajo de *Corynebacterium diphtheriae*;
- Pruebas de pureza y prueba de Gram en los cultivos (*Corynebacterium diphtheriae*) como controles durante el proceso;
- Prueba intradérmica para comprobar la ausencia de toxinas como control durante el proceso;
- Carga biológica antes de la filtración de 0,2 μm final como control durante el proceso;
- Pruebas de ausencia de toxinas, irreversibilidad y esterilidad bacteriana y fúngica en el principio activo como pruebas de liberación.

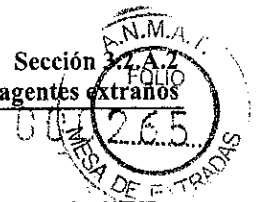
En conclusión, el fabricante considera que el toxoide diftérico purificado es seguro desde el punto de vista bacteriano y fúngico.

2.1.2 Encefalopatías espongiformes transmisibles (EET)

2.1.2.1 Introducción

Todos los materiales de origen rumiante (bovino, ovino y caprino) que se enumeran en la Tabla 1 deben cumplir con los requisitos de las monografías 1483 y 5.2.8 de la Ph. Eur. con respecto al riesgo de transmitir la encefalopatía espongiforme animal:





- Los materiales de origen rumiante provienen de países que no han notificado casos de EET o bien una cantidad reducida de casos autóctonos, con una legislación específica vigente establecida que garantiza la calidad de la alimentación de los rumiantes y con un servicio veterinario eficaz, capaz de detectar los casos de EET. La fuente forma parte de las especificaciones de liberación.
- Es improbable que la leche y los derivados lácteos elaborados según se indica más adelante presenten algún riesgo de EET:
 - La leche proviene de animales sanos en las mismas condiciones que la leche para consumo humano;
 - Los derivados de la leche de rumiantes no se prepararon utilizando otros materiales de origen rumiante;
 - Los proveedores proporcionaron un certificado que garantiza el cumplimiento de estas condiciones.

La Dirección Europea para la Calidad de los Medicamentos (EDQM) certifica que es adecuado el uso de materiales de origen rumiante (que no sean leche ni derivados lácteos) en un proceso de elaboración de productos medicinales mediante la entrega de un Certificado de Idoneidad (COS).

2.1.2.2 Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados en la producción del toxoide diftérico purificado

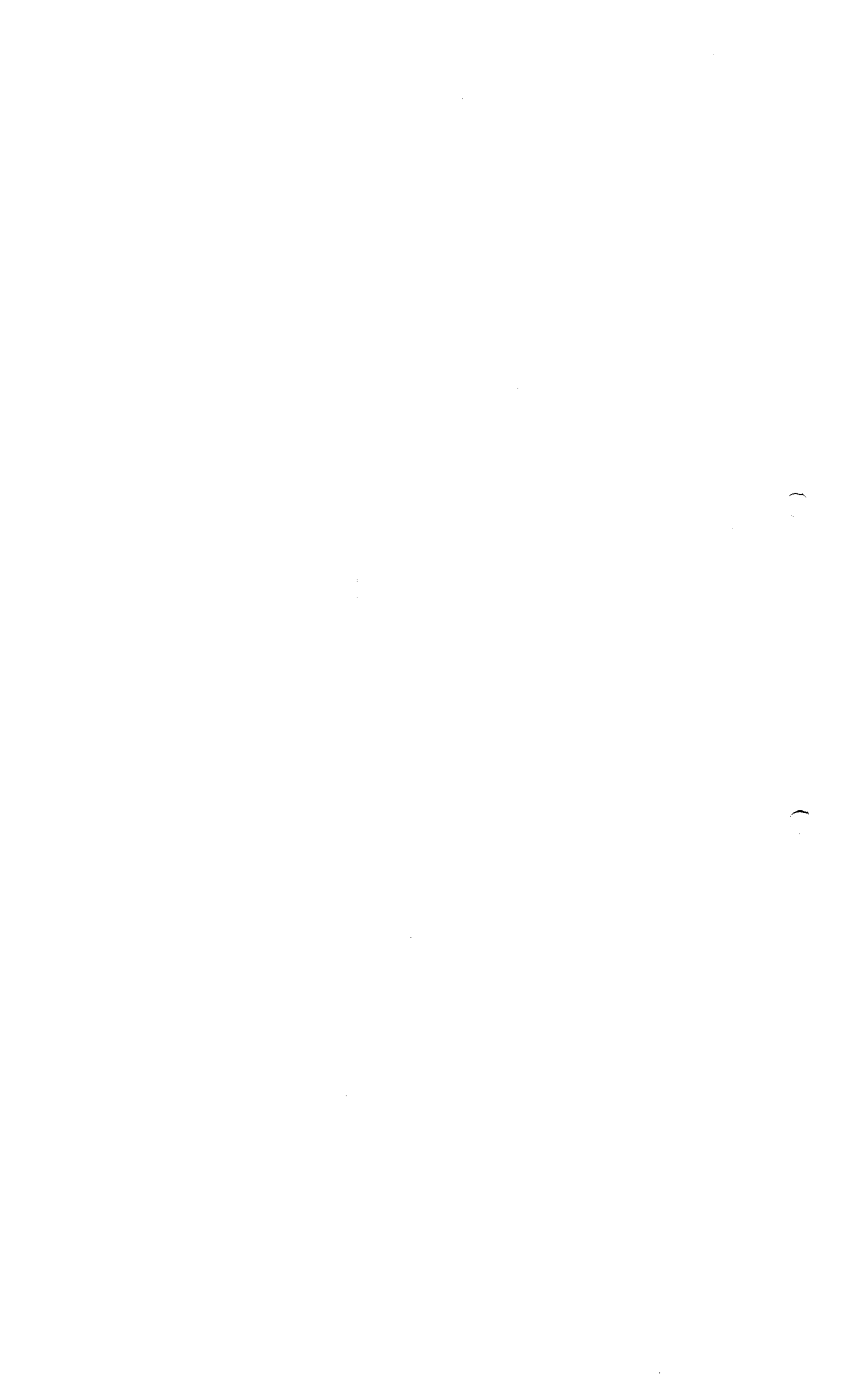


Tabla 1: Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados en la producción del toxoide diftérico purificado

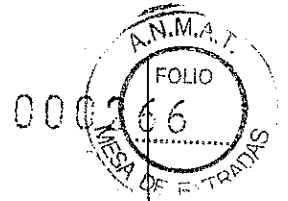
Materias primas	Medios finales	Etapas de producción	Proveedor	Certificado de idoneidad	Especie y origen del tejido	Categoría de infectividad*	Origen geográfico de los animales fuente†
Peptona de caseína	Caldo de tripeasa de soja	Recuperación de ampollas liofilizadas	Organotechnic DMV International Solabia	No se aplica	Bovino (leche)	C	Nueva Zelanda, Australia
Sangre ovina desfibrinada	Agar con sangre ovina	Producción de lotes de siembra Primer preculativo	Sanofi Pasteur	RI-CEP 2000-326- rev 00	Ovino (sangre)	B	Francia
Agar base con sangre y triptosa	Agar con sangre ovina	Producción de lotes de siembra Primer preculativo	BD Diagnostics	RI-CEP 2003-217- rev 00	Bovina (corazón y músculos esqueléticos)	C	Australia
Leche descremada	Solución de leche descremada	Estabilizador crioprotector para los lotes de siembra	BD Diagnostics	No se aplica	Bovino (leche)	C	EE. UU.

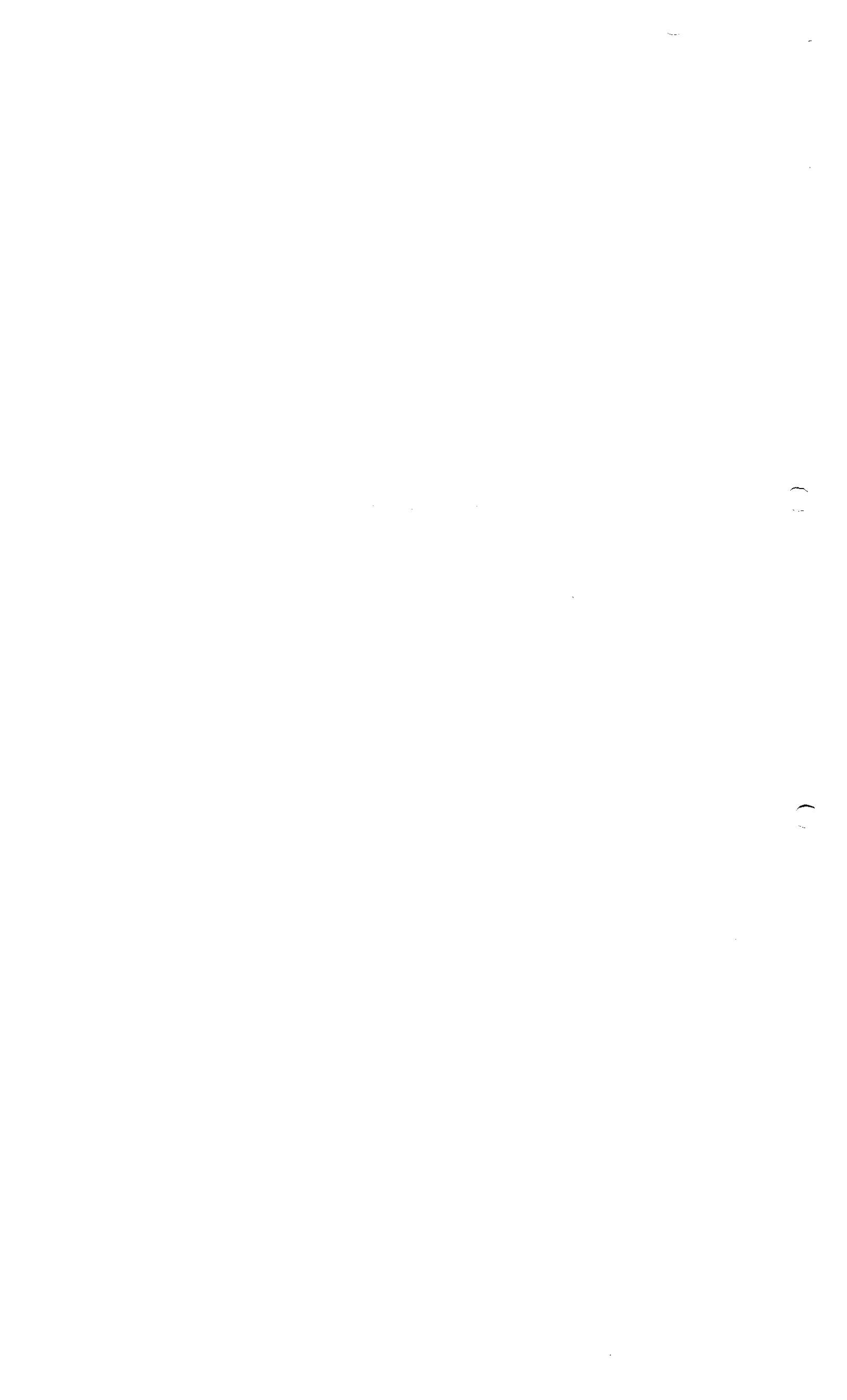
Categoría definida en la nota guía EMEA/410/01 Rev. 2.

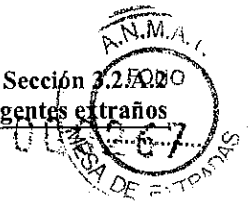
El solicitante puede incluir un número de países menor que el especificado.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.







2.1.2.2.1 Materiales de origen lácteo bovino utilizados en la producción de lotes MSL, WSL y graneles

Todos los materiales de origen lácteo bovino utilizados en la producción de lotes MSL, WSL y graneles, enumerados en la Tabla 1, cumplen con Ph. Eur. 5.2.8:

- La leche proviene de animales sanos en las mismas condiciones que la leche para consumo humano;
- Los derivados lácteos no se preparan utilizando otras materias provenientes de rumiantes.

Las especificaciones se detallan en la sección 3.2.S.2.3 Control de los materiales fuente y de inicio de origen biológico.

2.1.2.2.2 Materiales de origen bovino (que no sean lácteos) utilizados en la producción de lotes MSL, WSL y graneles

Todos los materiales de origen bovino (que no sean lácteos), enumerados en la Tabla 1, están garantizados por un Certificado de Idoneidad (COS) emitido por la Dirección Europea para la Calidad de los Medicamentos.

Los certificados de idoneidad de la EDQM se presentan en la sección 3.2.R. Información regional

Las especificaciones se detallan en la sección 3.2.S.2.3 Control de los materiales fuente y de inicio de origen biológico.

2.1.2.3 Conclusión

En conclusión, todos los materiales de origen animal no entran dentro del alcance de la guía sobre ETT (Ph. Eur. 5.2.8) o bien están garantizados por un certificado de idoneidad. Por consiguiente, la compañía considera que se han tomado todas las medidas para minimizar el riesgo de transmisión de EET.

2.2 Materiales de origen biológico que son fuentes potenciales de agentes extraños virales para el toxoide diftérico purificado

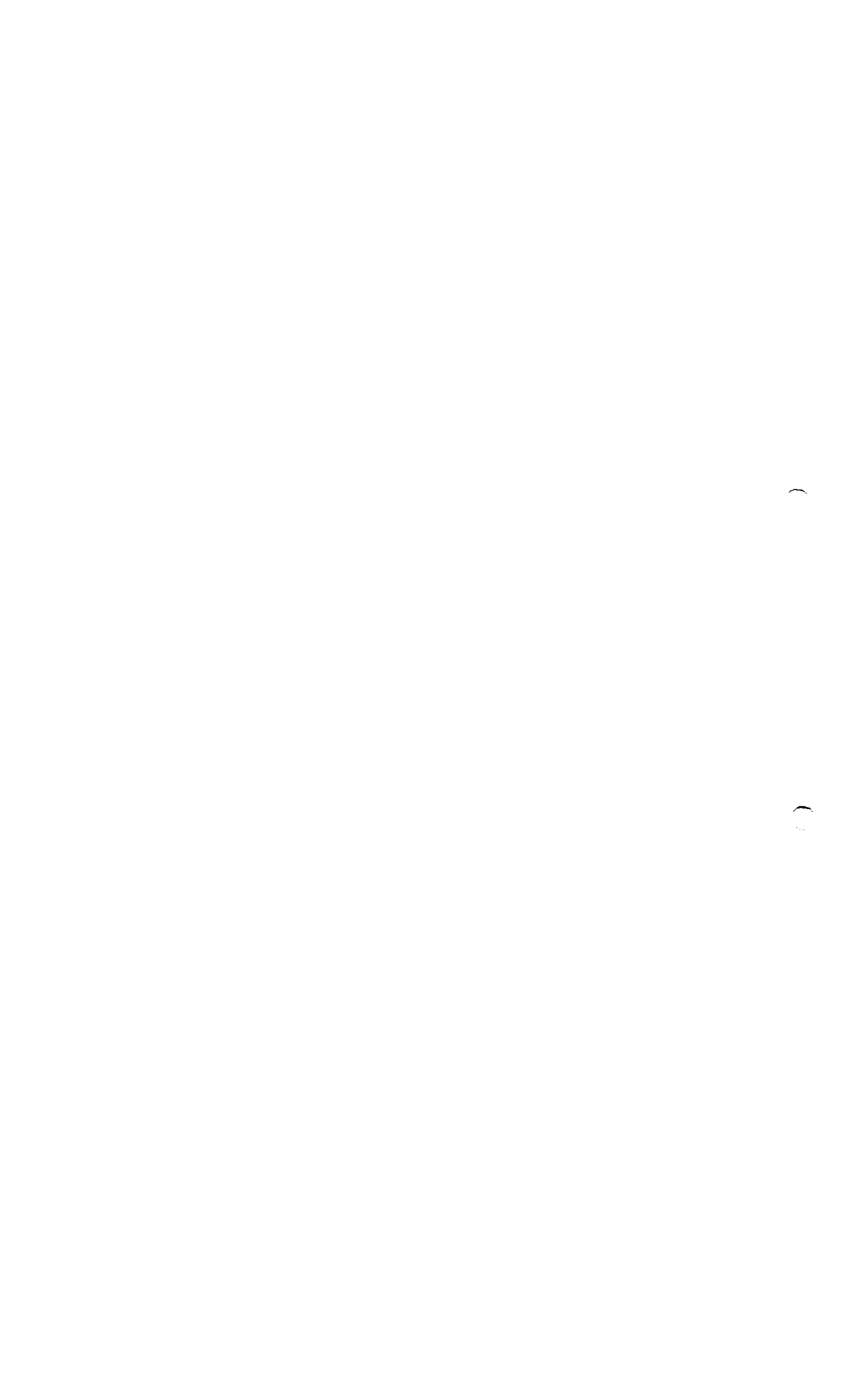
2.2.1 Identificación de materiales de origen biológico y análisis de materiales fuente

Las materias primas de origen animal enumeradas en la Tabla 2 constituyen la principal fuente potencial de contaminación viral.

Todos los medios de cultivo que contienen las materias primas de origen animal se esterilizan con vapor caliente o se tratan con calor, y por consiguiente se consideran libres de virus extraños.

Además:

- Se aplican criterios estrictos en la selección de las materias primas de origen animal: los fabricantes de tales materias garantizan que los materiales fuente se obtienen de animales





aptos para el consumo humano o de animales vivos que se consideran sanos tras un examen clínico.

- El proceso de producción del toxoide diftérico purificado no permite amplificar los virus animales debido a la ausencia de un sustrato celular apropiado.

Tabla 2: Materiales de origen animal empleados en la producción del toxoide diftérico purificado

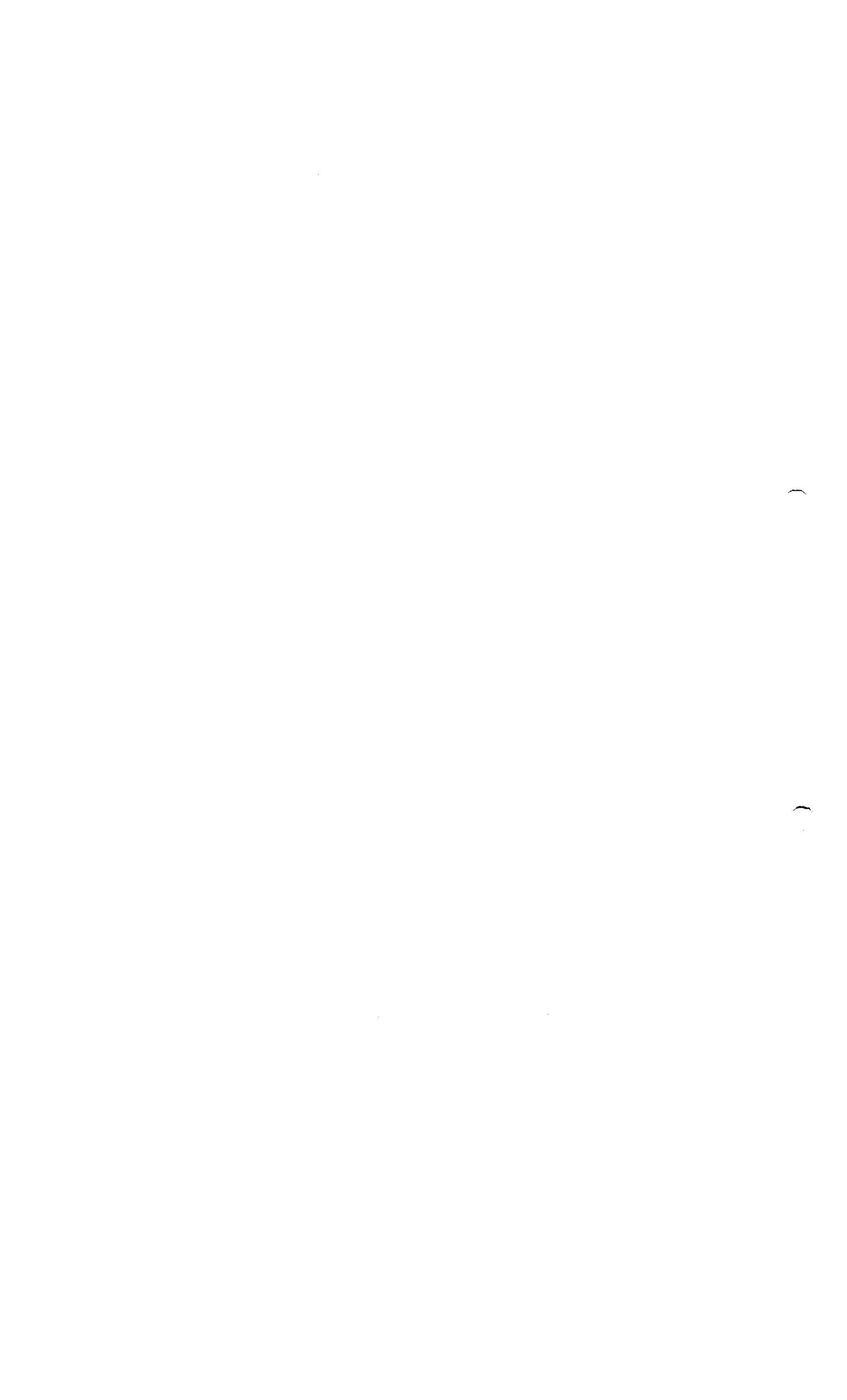
Materiales	Reactivo/medio que los contiene	Paso de elaboración	Proveedor	Especie y tejidos de los cuales se obtiene el material	País de origen de los animales fuente*
Caldo de trip casa de soja (con peptona de caseína)	Caldo de trip casa de soja	Recuperación de ampollas liofilizadas	Organotechnie DMV International Solabia	Bovino (leche)	Nueva Zelanda, Australia
Sangre ovina desfibrinada	Agar con sangre ovina	Producción de lotes de siembra Primeros precultivos	Sanofi Pasteur	Ovino (sangre)	Francia
Agar base con sangre y triptosa	Agar con sangre ovina	Producción de lotes de siembra Primeros precultivos	BD Diagnostics	Bovino (leche, músculos esqueléticos, corazón)	Australia, Nueva Zelanda, EE.UU. (para leche bovina), Australia (para músculos esqueléticos y corazón)
Leche descremada	Solución de leche descremada	Estabilizador crioprotector para los lotes de siembra	BD Diagnostics	Bovino (leche)	EE. UU.
Cisteína (clorhidrato anhidro)	Dextrosa, aminoácidos y solución IMD	Cultivo industrial	Pharmazell	Aviar (plumas de aves de corral)	India
Toxiprotona D	Medio IMD	Segundo y tercer precultivo Cultivo industrial	Solabia	Aviar (cuellos de pavo)	Francia/Brasil

* El solicitante puede incluir un número de países menor que el especificado.

2.3 Conclusión

La evaluación de la seguridad relacionada con los agentes extraños virales o no virales y la información suministrada en esta sección garantizan que el riesgo de contaminación potencial con agentes extraños está controlado y minimizado durante el proceso de elaboración del toxoide diftérico purificado.

Todos los medios de cultivo que contienen las materias primas de origen animal se esterilizan con vapor caliente o se tratan con calor, y por consiguiente se consideran libres de virus extraños.





3 Panorama de la evaluación de agentes extraños del principio activo de toxoide tetánico purificado

La Figura 2 ilustra las posibles fuentes de contaminación de las materias primas, así como los análisis y las etapas de depuración que se aplican durante la elaboración del toxoide tetánico purificado (PTT).

