

Prueba	Método de referencia	Criterios de aceptación		Frecuencia	
		Formulación inicial (estudio 4)	Formulación mejorada (estudio 5)	Formulación inicial (estudio 4)	Formulación mejorada (estudio 5)
Prueba de integridad	Prueba de integridad del cierre del envase con riboflavina 0,1% p/v	/	No se detecta la presencia de colorante en el contenido de ninguno de los viales monodosis analizados	+5 °C ± 3 °C	+25°C ± 2°C T0, 12, 24 y 36 meses T0 y 6 meses

\* Criterios de aceptación no establecidos al inicio del estudio de estabilidad

† Criterios de aceptación definidos para los futuros lotes implicados en posteriores estudios de estabilidad y justificados en el párrafo 4

‡ Resultados esperados: No menos del 50% de los ratones vacunados se han seroconvertido. Su título no es inferior a 4 veces el del suero de control agrupado

§ Esta prueba se llevó a cabo con fines informativos para observar una adsorción de antígeno máxima

\*\* Valor esperado:  $\leq 2,5 \mu\text{g/mL}$

†† Prueba utilizada para documentar la adsorción pero no utilizada para el producto comercializado

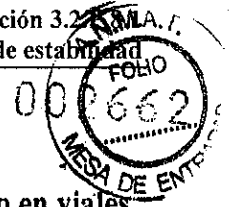
‡‡ Esta prueba se llevó a cabo para recopilar información para respaldar la omisión del ensayo *in vivo*. (cambio a la prueba *in vitro*). Por consiguiente, no se establecieron criterios de aceptación.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
COORDINADOR  
SANOFI PASTEUR S.A.







### 3.2.2 Resultados de los estudios de estabilidad del producto llenado almacenado en viales monodosis

Los resultados detallados se presentan en 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad.

Para respaldar la vida útil de 36 meses, se proporcionan datos completos sobre la estabilidad en la formulación inicial y los datos de los estudios en curso sobre la estabilidad en la formulación mejorada.

#### 3.2.2.1 Estudio 4: producto llenado de Agnani realizado con formulación inicial

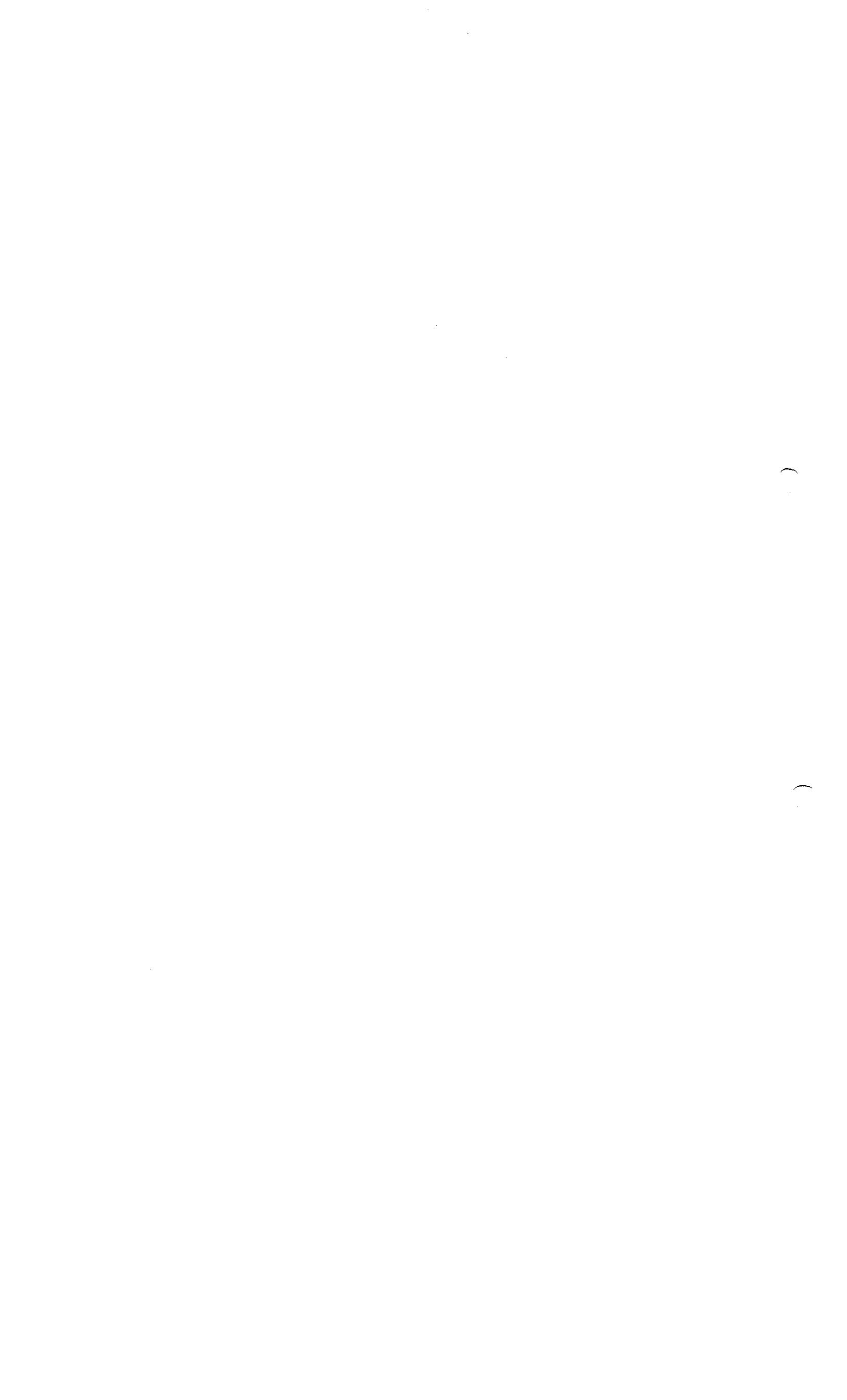
El estudio de estabilidad a largo plazo en lotes con formulación inicial almacenados durante 36 meses a  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  ha sido finalizado.

El estudio de estabilidad 4 se lleva a cabo en 3 lotes de PF elaborado con la formulación inicial y se evalúan los parámetros siguientes:

- Físicoquímicos
  - En cuanto al aspecto, todos los lotes satisfacen en todos los momentos de medición los criterios de aceptación. No obstante, se observaron partículas blancas en el lote S4116 a los 36 meses. Tras la investigación, la identificación de dichas partículas como partículas de hidróxido de aluminio mostró que no son endógenas al producto. Como no se observaron partículas en momentos de medición anteriores para este único lote, este resultado puntual no está relacionado con la estabilidad del producto;
  - La medición de pH, el contenido de formaldehído libre, la medición de osmolalidad y el volumen extraíble cumplieron con los criterios de aceptación y permanecen estables a lo largo del tiempo;
  - En los 3 lotes se observó una tendencia al aumento del PRP no adsorbido, pero los resultados siguen siendo conformes a lo largo del tiempo;
  - Como se esperaba en una vacuna líquida que contiene PRP-T, se observó una tendencia al aumento del PRP despolimerizado, que no tiene ningún efecto sobre la inmunogenicidad contra haemophilus en los 3 lotes. Esta evolución es uniforme en todos los lotes, similar a la de la formulación inicial y ha sido modelizada (vea el párrafo 4).
- Adsorción
  - Los resultados del porcentaje de adsorción del toxoide diftérico por el método Rocket son concordantes;
  - Para el porcentaje de adsorción del toxoide tetánico por el método Rocket, se señala un aumento significativo a lo largo del tiempo en los lotes S4115 y S4116, que no tiene ningún efecto en los resultados de la potencia. Además, no se observa ninguna tendencia en la otra presentación (estudio 2);
  - El PT no adsorbido y la FHA no adsorbida cumplen con los valores esperados y permanecen estables a lo largo del tiempo;
  - Los resultados de la adsorción del HBsAg muestran una tendencia a la disminución que no tiene ningún efecto en la inmunogenicidad contra hepatitis B, que siguió siendo

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.





conforme y estable a lo largo del tiempo en los 3 lotes. Se ha determinado un modelo lineal para establecer un criterio de aceptación para la vida útil (vea el párrafo 4).

- Potencia e inmunogenicidad
  - La actividad diftérica y tetánica, la inmunogenicidad contra pertussis y haemophilus, la inmunogenicidad (*in vivo*) contra hepatitis B, la potencia de la poliomielitis en pollos y el contenido de antígeno D satisfacen los criterios de aceptación y permanecen estables a lo largo del tiempo;
  - Los resultados de la potencia relativa de la hepatitis B (*in vitro*) concuerdan en los 3 lotes.
- Seguridad
  - El producto permanece estéril a  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  durante 36 meses.
  - Los resultados de pirógenos son conformes;
  - Para la actividad de sensibilización a la histamina, se observó un resultado fuera de especificación para el lote S4115 a los 12 meses, pero no confirmado en los siguientes momentos de medición. Se llevó a cabo una investigación que concluyó que no afectaba a la calidad ni a la estabilidad del producto.

- Conclusión

Todos los resultados de la estabilidad satisfacen los criterios de aceptación y confirman la estabilidad del producto a lo largo de una vida útil de 36 meses a  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

### 3.2.2.2 Estudio 5: producto llenado de Val de Reuil realizado con formulación mejorada

El estudio de estabilidad 5 se lleva a cabo en tres lotes de producto final de VDR elaborado con formulación mejorada en condiciones de almacenamiento normales (36 meses a  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ) y en condiciones aceleradas (6 meses a  $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ).

#### 3.2.2.2.1 Estudio 5: estudio de estabilidad a largo plazo

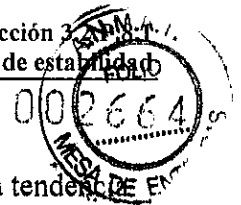
El estudio de estabilidad 5 controlado con las condiciones de almacenamiento normales (36 meses a  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ) se evalúa según los parámetros siguientes:

- Fisicoquímicos
  - En cuanto al aspecto, todos los lotes satisfacen en todos los momentos de medición los criterios de aceptación. No obstante, se observaron partículas blancas en el lote S4312 a los 6 meses. Tras la investigación, la identificación de dichas partículas como partículas de hidróxido de aluminio mostró que no son endógenas al producto. Como no se observaron partículas en los momentos de medición posteriores para este único lote, este resultado puntual no está relacionado con la estabilidad del producto;
  - La medición de pH, el contenido de formaldehído libre, el contenido de aluminio y la medición de osmolalidad satisfacen los criterios de aceptación;
  - En los 3 lotes se observó una tendencia al aumento del PRP no adsorbido, pero los resultados siguen siendo conformes a lo largo del tiempo;

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
AUTORIZADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





- Como se esperaba en una vacuna líquida que contiene PRP-T, se observó una tendencia al aumento del PRP despolimerizado, que no tiene ningún efecto sobre la inmunogenicidad contra haemophilus para los 3 lotes. Esta evolución es uniforme en todos los lotes, similar a la de la formulación inicial y ha sido modelizada (vea el párrafo 4). Durante el estudio de estabilidad, se ha definido una especificación a  $\leq 50\%$ . Los resultados cumplen con los criterios de aceptación.
- Adsorción
  - El PT no adsorbido y la FHA no adsorbida cumplen con los valores esperados;
  - Los resultados del porcentaje de adsorción de los toxoides tetánico y diftérico por el método Rocket son concordantes. Asimismo, durante el estudio de estabilidad se ha definido una especificación para el toxoide diftérico a  $\geq 23\%$  (vea 3.2.P.5.1 Especificaciones). Los resultados cumplen con estos criterios de aceptación;
  - Los resultados de la absorción del HBsAg muestran una tendencia a la disminución que no tiene ningún efecto en la inmunogenicidad contra hepatitis B, que sigue siendo conforme y estable a lo largo del tiempo en los 3 lotes. Se ha determinado un modelo no lineal para establecer un criterio de aceptación de vida útil (vea el párrafo 4) y se ha definido una especificación a  $\geq 28\%$ . Los resultados concuerdan en los 3 lotes y cumplen con los criterios de aceptación durante el estudio de estabilidad.
- Potencia e inmunogenicidad
  - La potencia diftérica y tetánica, la inmunogenicidad (*in vivo*) contra pertussis y hepatitis B y el contenido de antígeno D satisfacen los criterios de aceptación;
  - La inmunogenicidad contra Haemophilus cumple con los resultados esperados;
  - Los resultados del contenido de antígeno D no adsorbido concuerdan en los 3 lotes;
  - Los resultados de la potencia relativa de la hepatitis B (*in vitro*) concuerdan en los 3 lotes. Asimismo, durante el estudio de estabilidad se ha definido una especificación para la potencia relativa de la hepatitis B a  $\geq 0,70$  (vea 3.2.P.5.1 Especificaciones). Los resultados cumplen con este criterio de aceptación.
- Conclusión

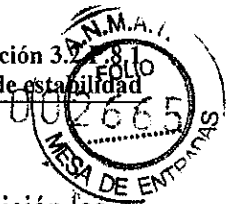
El estudio de estabilidad a largo plazo en lotes industriales (36 meses a  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ) está en curso. Los resultados disponibles satisfacen los criterios de aceptación tras 9 meses de almacenamiento a  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

#### 3.2.2.2.2 Estudio 5: condiciones de almacenamiento aceleradas

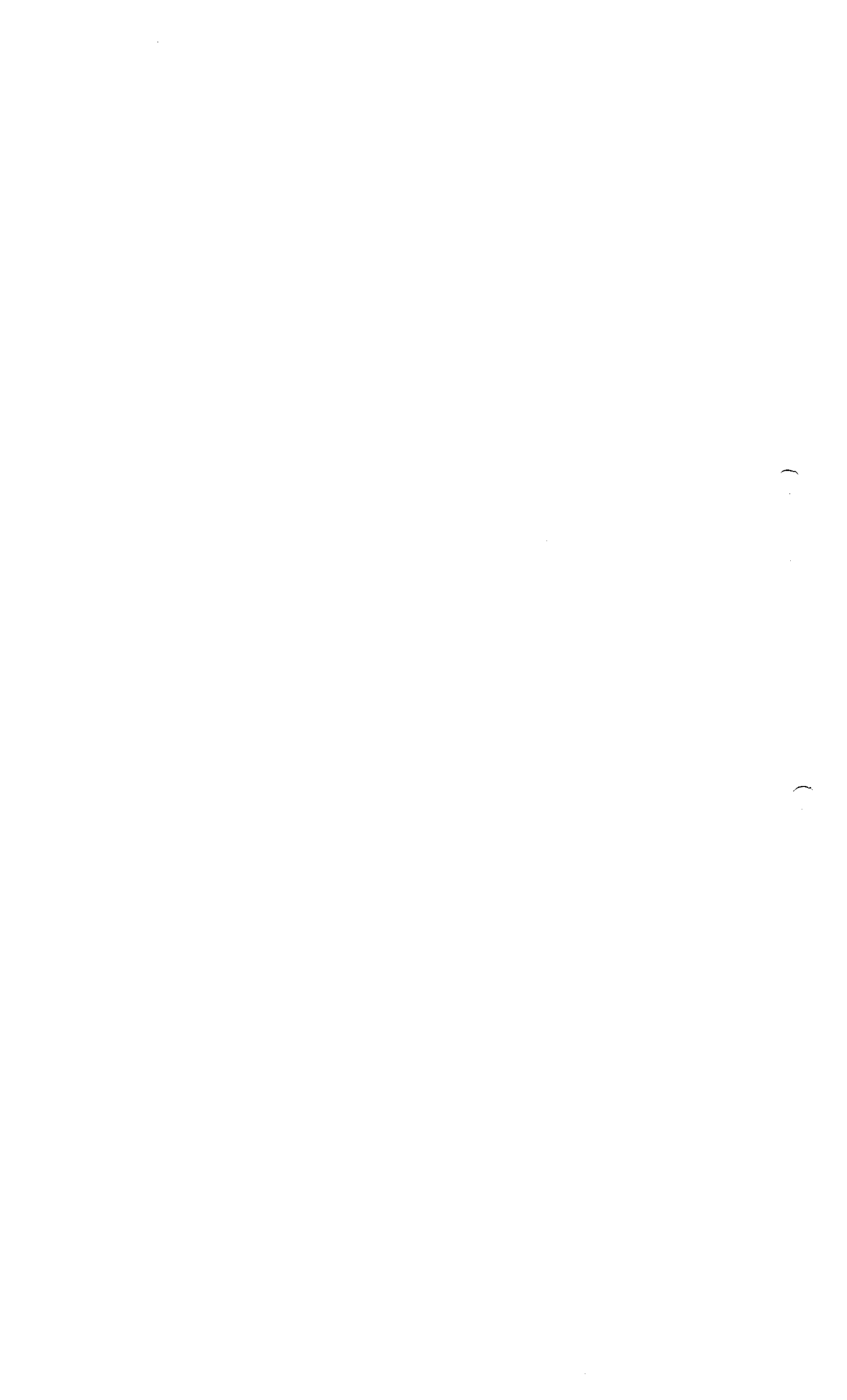
El estudio de estabilidad 5 controlado con las condiciones de almacenamiento aceleradas (6 meses a  $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) se evalúa según los parámetros siguientes:

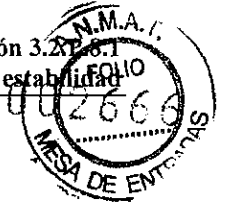
- Fisicoquímicos





- En cuanto al aspecto, todos los lotes satisfacen en todos los momentos de medición los criterios de aceptación. No obstante, se observaron partículas blancas en el momento de medición del mes en los 3 lotes. Tras la investigación, la identificación de dichas partículas como partículas de hidróxido de aluminio mostró que no son endógenas al producto. Como no se observaron partículas en los momentos de medición posteriores, este resultado puntual no está relacionado con la estabilidad del producto;
- La medición de pH satisface los criterios de aceptación y permanece estable a lo largo del tiempo;
- Como se observó para las condiciones de almacenamiento normales, se detectó un aumento del PRP no adsorbido en los 3 lotes, pero los resultados se mantienen conformes a lo largo del tiempo;
- Al igual que para las condiciones de almacenamiento normales, se observó un aumento del PRP despolimerizado.
- Adsorción
  - El PT no adsorbido y la FHA no adsorbida cumplen con los valores esperados y permanecen estables a lo largo del tiempo;
  - Para el porcentaje de adsorción de los toxoides diftérico y tetánico mediante el método Rocket, se observó un aumento a lo largo del tiempo, que no tiene ningún efecto sobre los resultados de la potencia;
  - Como se observó para las condiciones de almacenamiento normales, se detectó una disminución de la adsorción del HBsAg, que no tiene ningún efecto sobre la inmunogenicidad contra hepatitis B, que se mantuvo conforme y estable a lo largo del tiempo en los 3 lotes.
- Potencia e inmunogenicidad
  - La potencia diftérica y tetánica, y la inmunogenicidad (*in vivo*) contra pertussis y hepatitis B satisfacen los criterios de aceptación y permanecen estables a lo largo del tiempo;
  - Los resultados de la potencia relativa de la hepatitis B (*in vitro*) concuerdan en los 3 lotes;
  - La inmunogenicidad contra Haemophilus satisface los resultados esperados, excepto en el lote S4313 a los 6 meses;
  - Para el contenido de antígeno D, se cumplieron los criterios de aceptación para los 3 serotipos. Para el tipo 1, se observó una disminución. Como los resultados satisfacen los criterios de aceptación, se consideran aceptables.
- Seguridad
  - El producto permanece estéril a  $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  durante 6 meses.
  - Los resultados de la prueba de integridad cumplen con los criterios.
- Conclusión





El estudio de estabilidad en condiciones aceleradas en lotes industriales (6 meses a  $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) ha sido finalizado. Todos los resultados satisfacen los criterios de aceptación y son estables tras 3 meses de almacenamiento a  $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .


### 3.2.2.3 Conclusión general para los estudios de estabilidad del producto llenado almacenado en viales monodosis


Los datos de estabilidad disponibles sobre la formulación inicial demuestran una vida útil de 36 meses cuando se almacena a  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

Se ha llevado a cabo un estudio de comparabilidad entre la formulación inicial y la formulación mejorada (vea la sección 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración). Este estudio demuestra que los parámetros de calidad de la formulación inicial y de la formulación mejorada son muy similares. Por consiguiente, la estabilidad de la formulación mejorada está respaldada por la estabilidad de la formulación inicial.

Así pues, según este estudio de comparabilidad (vea la sección 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración) y los resultados de estabilidad de la formulación mejorada disponibles, sanofi pasteur establece una vida útil de 36 meses para la formulación mejorada almacenada en viales monodosis a  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

Asimismo, el estudio de estabilidad acelerado ( $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) demuestra que los desvíos a corto plazo fuera de las condiciones prescritas (por ejemplo, en caso de interrupción de la cadena de frío) no son perjudiciales para la calidad del producto.

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
ALBERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





## 4 Justificación de los criterios de aceptación de la vida útil

Las especificaciones que se aplicarán al producto medicinal en los futuros estudios de estabilidad serán las aplicadas en el momento de la liberación del producto medicinal (vea la sección 3.2.P.5.6 Justificación de las especificaciones), excepto para el PRP despolimerizado y el porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA) que normalmente se realizan en el PFAG para la liberación de rutina, ya que estos dos parámetros de calidad evolucionan durante el almacenamiento. Se han establecido para ellos criterios de aceptación específicos para los estudios de estabilidad para los futuros lotes implicados en posteriores estudios de estabilidad.

- PRP despolimerizado:

De conformidad con la monografía 1219 de la Ph. Eur., el criterio de aceptación es inferior al 20% en el momento de la liberación.

Según los datos de estabilidad sobre la formulación inicial disponibles, se observa un aumento del porcentaje de PRP despolimerizado durante el almacenamiento. Para determinar un criterio de aceptación relevante para futuros estudios de estabilidad, se estableció un perfil cinético.

- Porcentaje de adsorción de hepatitis B (ELISA):

En el momento de la liberación, el criterio de aceptación es superior o igual al 64%.

Según los datos de estabilidad sobre la formulación inicial disponibles, se observa una reducción del porcentaje de adsorción de hepatitis B durante el almacenamiento. Para determinar un criterio de aceptación relevante para futuros estudios de estabilidad, se estableció un perfil cinético.


### 4.1 PRP despolimerizado


#### 4.1.1 Metodología

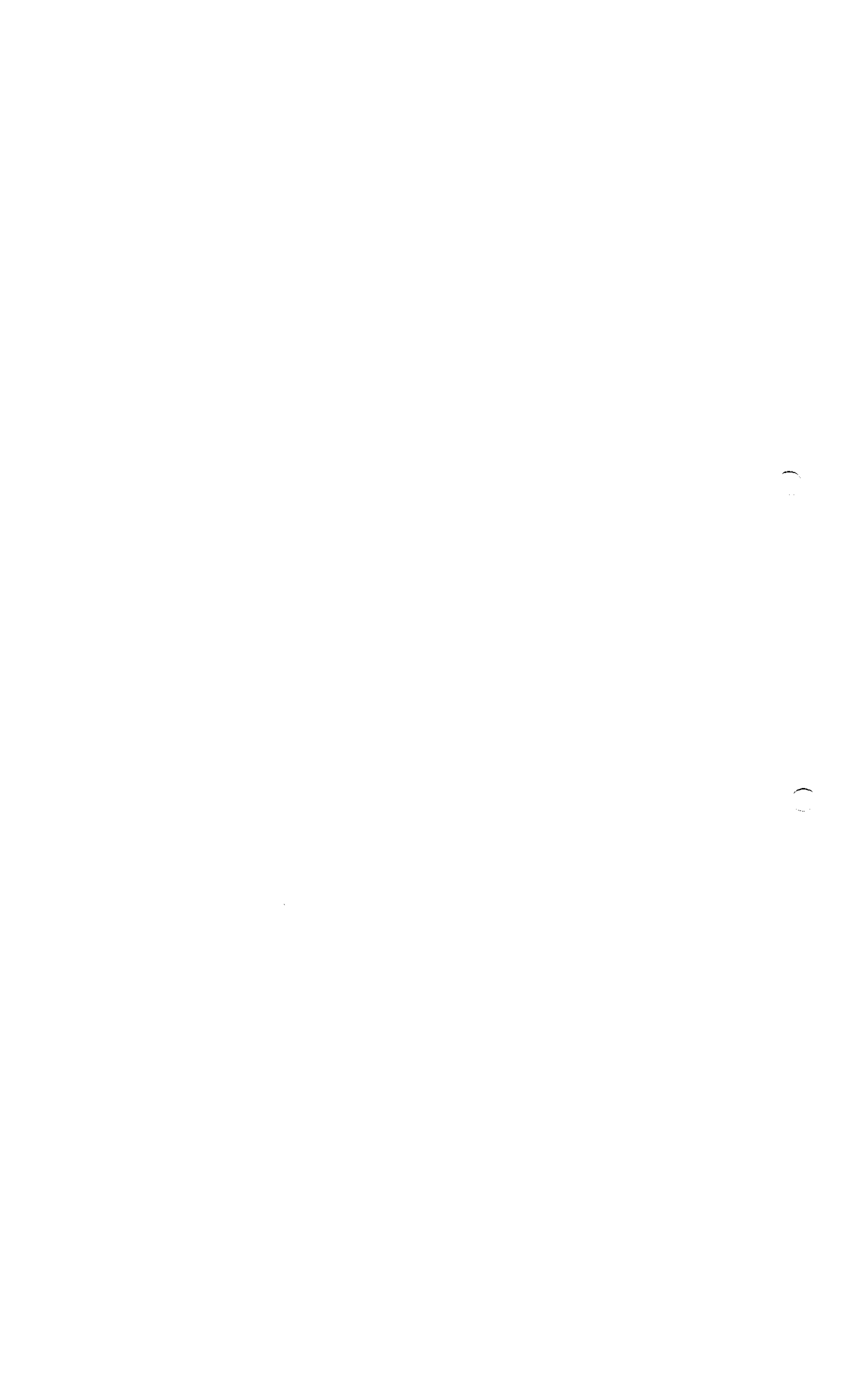
Para establecer el contenido máximo aceptable de PRP despolimerizado en Hexaxim al final de la vida útil (36 meses) para futuros estudios de estabilidad, se tuvieron en cuenta tanto los datos clínicos como los de estabilidad.

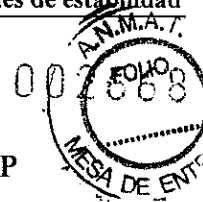
- Se llevó a cabo un análisis estadístico de los datos de la formulación inicial procedentes de la liberación y de la experiencia de monitoreo de la estabilidad para desarrollar un modelo que describe la despolimerización del PRP-T durante el almacenamiento a  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

Este conjunto de datos incluía los datos de liberación (3 lotes de PFAG) y los datos de estabilidad (3 lotes de PFAG evaluados 4 veces entre 1 mes y 9 meses, 9 lotes de producto final evaluados de 6 a 8 veces entre 3 meses y 39 meses). En la Tabla 10 se presentan los lotes utilizados.

  
ROXANA MILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.





**Tabla 10: lotes utilizados para establecer los criterios de aceptación para el PRP despolimerizado**

	Número de lote	Escala de lote
Producto final a granel (prueba de liberación y datos de estabilidad)	FDNC005	250 L
	FDNC006	250 L
	FDNC007	250 L
Producto llenado (datos de estabilidad)	PFAGI006-01	10 600 unidades
	PFAGI007-01	10 900 unidades
	PFAGI008-01	10 600 unidades
	S4009	138 456 unidades
	S4106	137 880 unidades
	S4107	138 654 unidades
	S4114	127 021 unidades
	S4115	133 637 unidades
	S4116	118 684 unidades

Este conjunto de datos se utilizó para calcular la curva cinética de mejor ajuste (vea el párrafo 4.1.2.1) para describir el índice de despolimerización del PRP-T en Hexaxim durante el almacenamiento.

- La especificación al vencimiento de los 36 meses para el PRP despolimerizado en Hexaxim también está respaldada por datos clínicos (vea la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica). El estudio A3L17 reveló que los lactantes que recibían Hexaxim siguiendo un calendario de inmunización a los 2, 4 y 6 meses de edad presentaban inmunorespuestas anti-PRP descriptivamente comparables a Infanrix Hexa, un comparador de vacuna combinada hexavalente comercializada. En este estudio, el último sujeto se incorporó cuando el lote de Hexaxim S4009 tenía 36 meses. El valor medido de PRP despolimerizado medido en este lote S4009 a los 37 meses fue de 41,2%, con un intervalo de confianza de entre 38,1% y 44,3%.
- Para futuros estudios de estabilidad se proponen unos criterios de aceptación de vida útil para el PRP despolimerizado inferiores o iguales al 50% (vea la sección 3.2.P.5.1 Especificaciones).

#### 4.1.2 Análisis estadístico

El conjunto de datos combinados (datos de liberación + estabilidad) se utilizó para determinar la curva cinética de mejor ajuste (no lineal en este caso) para describir el índice de despolimerización de PRP-T a lo largo del tiempo y se determinaron los límites unilaterales superiores de confianza de 99% para el PRP despolimerizado.


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





**4.1.2.1 Modelo no lineal**

La cinética de la despolimerización de PRP puede describirse mediante el modelo exponencial negativo siguiente:

$$PRP_{despolimerizado_t} = \alpha (1 - \beta \cdot e^{-k \cdot t})$$

Donde:

- $\alpha$ : valor estable de la curva;
- $k$ : índice constante del patrón del PRP despolimerizado;
- $t$ : tiempo (momento)

La estimación de los parámetros del modelo puede obtenerse mediante un método de mínimos cuadrados iterativamente reponderados. Por lo tanto, puede obtenerse el valor predicho en el momento  $t$  ( $PRP_{despolimerizado_t}$ ).

**4.1.2.2 Límites unilaterales superiores de 99%**

El límite unilateral superior en el momento  $t$  es el límite unilateral para el valor predicho en el momento  $t$ . Un límite unilateral superior de 99% define el límite por debajo del cual estaría el valor real con una confianza del 99%.

Límite unilateral superior de 99% en el momento  $t$ :  $LS_{t,99} = PRP_{despolimerizado_t} + t_{(1-\alpha,v)} \cdot SE_t$

Donde:


- $t_{(1-\alpha,v)}$ : constante de Student para  $\alpha=0,01$ ;
- $v$ : grados de libertad del modelo;
- $SE_t$ : desviación estándar de predicción en el momento específico  $t$ .

**4.1.3 Resultados**

Los datos originales se grafican en la Figura 1 junto con la curva de predicción y los límites unilaterales superiores de 99%. Se observa que el PRP despolimerizado aumenta a lo largo del tiempo a un ritmo gradualmente menor y se estabiliza a medida que aumenta la edad del lote. En la siguiente tabla se presentan los valores de predicción y límite unilateral superior de 99% en el momento de vencimiento de la vida útil:

**Tabla 11: valores de predicción y límite unilateral superior de 99% para el PRP despolimerizado al vencimiento de la vida útil**

Tiempo (mes)	Valor predicho de % de PRP despolimerizado	Límite unilateral superior de 99%
36	40,1%	50,0%


 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.


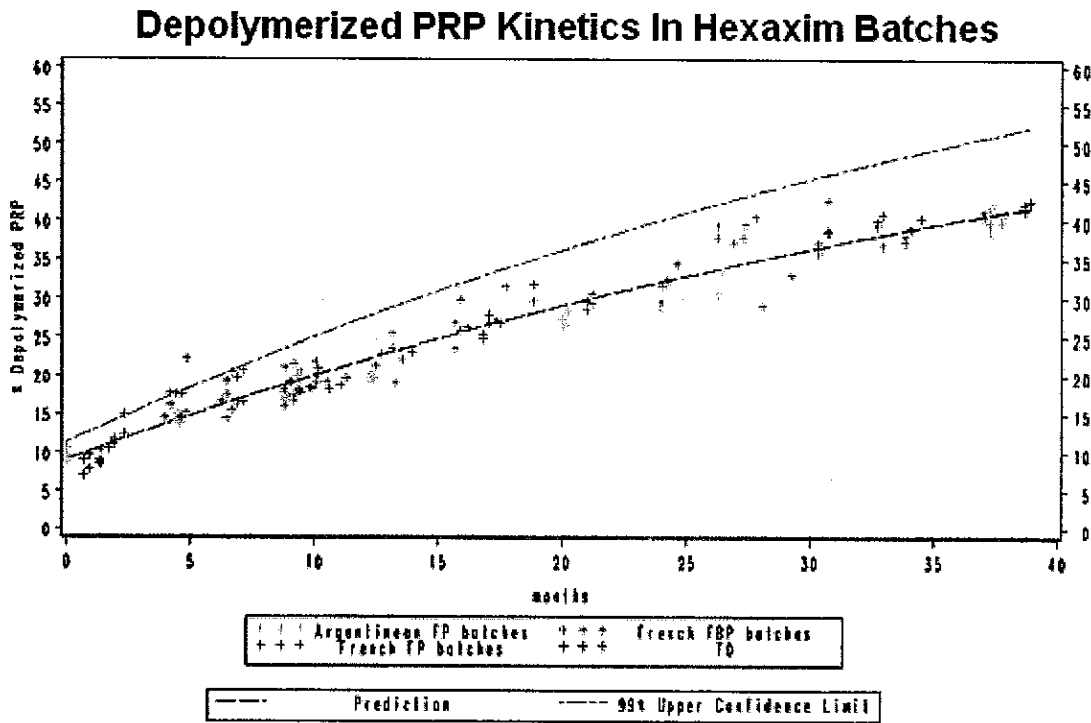

 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
 GERENTE  
 SANOFI PASTEUR S.A.





Figura 1: datos del PRP despolimerizado<sup>a</sup> junto con la línea cinética y los límites unilaterales superiores de 99%



Los datos clínicos y farmacéuticos disponibles demuestran que el producto es seguro, inmunogénico y satisface los estándares de calidad exigidos a lo largo de una vida útil de 36 meses.

Utilizando el modelo de curva cinética de mejor ajuste y el límite de confianza unilateral superior de 99%, se propone un criterio de aceptación de vida útil para el PRP despolimerizado menor o igual a 50% para futuros estudios de estabilidad.

## 4.2 Porcentaje de adsorción de hepatitis B (ELISA)

### 4.2.1 Metodología

Para establecer la adsorción mínima aceptable de hepatitis B en Hexaxim al final de la vida útil (36 meses) para futuros estudios de estabilidad, se tuvieron en cuenta tanto los datos clínicos como los de estabilidad.

- Se llevó a cabo un análisis estadístico de los datos de la formulación inicial procedentes de la liberación y de la experiencia de monitoreo de la estabilidad para establecer el perfil cinético de la desorción de la hepatitis B durante el almacenamiento del producto a  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

<sup>a</sup> Datos procedentes de lotes con formulación inicial

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ DIRECTOR GENERAL SANOFI PASTEUR S.A.





Este conjunto de datos incluía los datos de liberación y estabilidad (6 lotes de productos evaluados 8 veces entre 4 meses y 40 meses después de la elaboración del PFAG correspondiente). En la Tabla 12 se presentan los lotes utilizados.

**Tabla 12: lotes utilizados para determinar los criterios de aceptación para el porcentaje de adsorción de hepatitis B (ELISA)**

	Número de lote	Tamaño del lote
Producto llenado (prueba de liberación y datos de estabilidad)	S4009	138 456 unidades
	S4106	137 880 unidades
	S4107	138 654 unidades
	S4114	127 021 unidades
	S4115	133 637 unidades
	S4416	118 684 unidades

Este conjunto de datos se utilizó para calcular la curva cinética de mejor ajuste (vea el párrafo 4.2.2.1) para describir la evolución del índice de adsorción de la hepatitis B en Hexaxim durante el almacenamiento.

- La especificación de 36 meses de vida útil para hepatitis B de Hexaxim también está respaldada por datos clínicos (vea la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica). En el estudio A3L17, 1 mes después de la tercera inyección de la vacuna, se observó que Hexaxim no era inferior a Infanrix Hexa (una vacuna combinada hexavalente comercializada) en lo que respecta a los índices de seroprotección anti-Hep B ( $\geq 10$  mIU/mL).

Los resultados descriptivos del estudio A3L11 (estudio de consistencia lote a lote) también revelaron que los índices de seroprotección anti-Hep B (datos de 3 lotes agrupados de Hexaxim) eran similares a las respuestas anti-Hep B observadas en Infanrix Hexa.

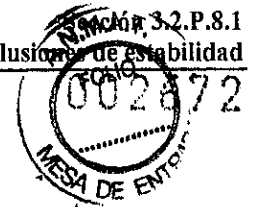
En los 2 estudios clínicos (A3L11 y A3L17) que utilizaron el mismo lote S4009 (a los 23 y 36 meses respectivamente) se observó una adsorción de antígeno de hepatitis B del 32% con un intervalo de confianza del 26% al 38%, y del 44% con un intervalo de confianza del 36% al 53%, respectivamente.

Teniendo en cuenta el valor clínico más bajo y la modelización, está justificado establecer un criterio de aceptación de vida útil para el porcentaje de hepatitis B a los 36 meses superior o igual al 28% para los futuros estudios de estabilidad (vea la sección 3.2.P.5.1 Especificaciones).

#### 4.2.2 Análisis estadístico

Este conjunto de datos combinados (datos de liberación + estabilidad) se utilizó para crear la curva cinética de mejor ajuste (no lineal en este caso) para describir el índice de adsorción de hepatitis B a lo largo del tiempo. Utilizando esta curva y examinando los datos de estabilidad se determinaron los límites unilaterales inferiores de confianza del 99% para el porcentaje de adsorción de hepatitis B.





**4.2.2.1 Modelo no lineal**

La cinética del porcentaje de adsorción de hepatitis B puede describirse con el modelo siguiente:

$$HBsAg_{ads} = Y_{min} - ((Y_{min} - Y_0) \cdot e^{-k \cdot t})$$

Donde:

- Y<sub>min</sub>: valor estable mínimo de la curva;
- Y<sub>0</sub>: porcentaje de adsorción de hepatitis B en el momento 0;
- k: índice constante del patrón de adsorción de hepatitis B;
- t: tiempo (momento).

La estimación de los parámetros del modelo puede obtenerse mediante un método de mínimos cuadrados. Por lo tanto, puede obtenerse el valor predicho en el momento t (HBsAg<sub>ads</sub>).

**4.2.2.2 Límites unilaterales inferiores de 99%**

El límite unilateral inferior en el momento t es el límite unilateral para el valor predicho en el momento t. Un límite unilateral inferior de 99% define el límite por encima del cual estaría el valor real con una confianza del 99%.

Límite unilateral inferior de 99% en el momento t:  $LI_{t,99} = HBsAg_{ads} + t_{(1-\alpha, v)} \cdot SE_t$

Donde:


- t<sub>(1-α,v)</sub>: constante de Student para α=0,01;
- v: grados de libertad del modelo;
- SE<sub>t</sub>: desviación estándar de predicción en el momento específico t.


**4.2.3 Resultados**

Los datos originales se grafican en la Figura 2 junto con la curva de predicción y los límites unilaterales inferiores de 99%. Se observa que el porcentaje de adsorción de hepatitis B disminuye a lo largo del tiempo a un ritmo gradualmente menor y se estabiliza a medida que aumenta la edad del lote. En la siguiente tabla se describen los valores de predicción y límite unilateral inferior de 99% en el momento de vencimiento de la vida útil:

**Tabla 13: valores de predicción y límite unilateral inferior de 99% para la adsorción de hepatitis B al vencimiento de la vida útil**

Tiempo (mes)	Valor predicho de % de adsorción de hepatitis B	Límite unilateral inferior de 99%
36	48%	28%

  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.

  
 CHRISTIAN DOMINGUEZ  
 GERENTE  
 SANOFI PASTEUR S.A.

.

)

)

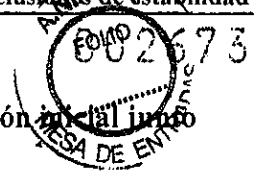
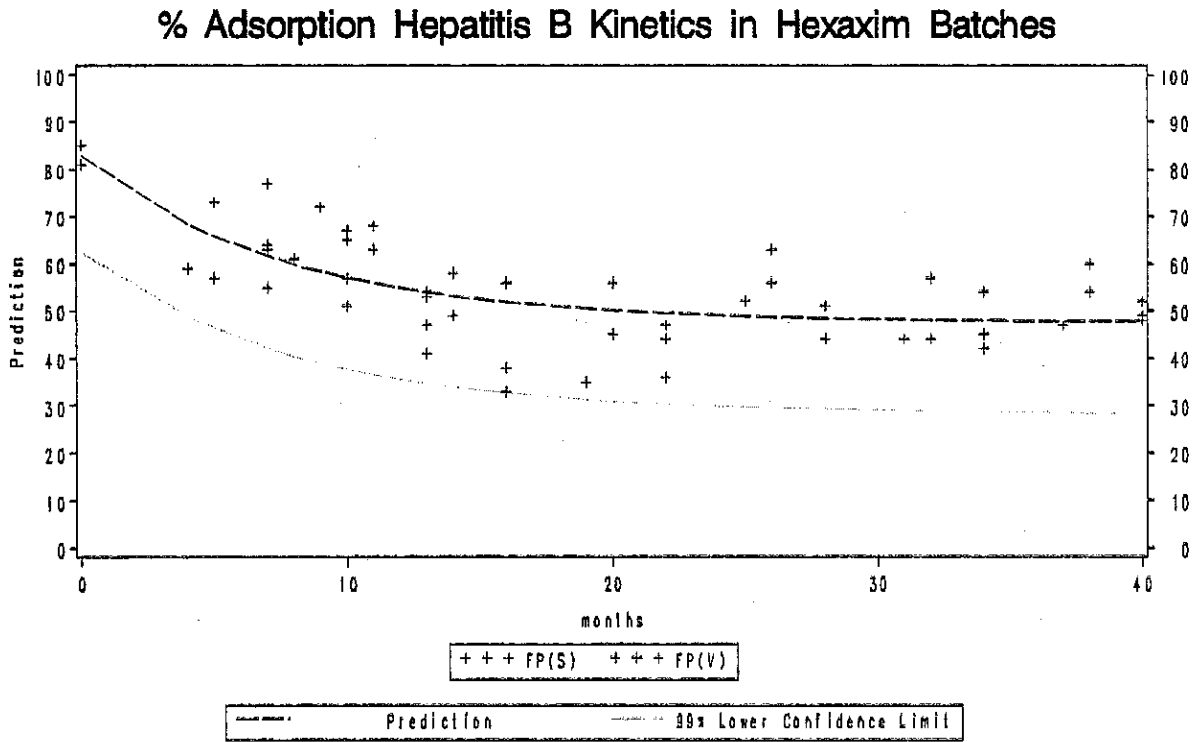


Figura 2: datos del porcentaje de adsorción de hepatitis B en la formulación inicial llenado con la línea cinética y el límite unilateral inferior de 99%



Los datos clínicos y farmacéuticos disponibles demuestran que el producto es seguro, inmunogénico y satisface los estándares de calidad exigidos a lo largo de una vida útil de 36 meses.

Utilizando el modelo de curva cinética de mejor ajuste y el límite de confianza unilateral inferior de 99%, se justifica un criterio de aceptación de la vida útil para el porcentaje de adsorción de hepatitis B a los 36 meses mayor o igual a 28,0% para futuros estudios de estabilidad.

<sup>a</sup> PL (J): lotes de producto con formulación inicial llenado en jeringas monodosis  
PL (V): lotes de producto con formulación inicial llenado en viales monodosis

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.





## 5 Conclusión general

Los datos de estabilidad de respaldo se resumen en la Tabla 14.

**Tabla 14: resumen de los datos de estabilidad de respaldo**

Estudio	Producto almacenado	Formulación	Envase y sellos del cierre	Condiciones de almacenamiento
Estudio 1	PFAG de MLE	Formulación mejorada	Tanques de acero inoxidable	+5 °C ± 3 °C
Estudio 2	producto final de MLE	Formulación inicial	Jeringas monodosis	+5 °C ± 3 °C
Estudio 3	producto final de MLE	Formulación mejorada	Jeringas monodosis	+5 °C ± 3 °C +25°C ± 2°C
Estudio 4	producto final de Anagni	Formulación inicial	Viales monodosis	+5 °C ± 3 °C
Estudio 5	producto final de VDR	Formulación mejorada	Viales monodosis	+5 °C ± 3 °C +25°C ± 2°C

En virtud de los resultados obtenidos en las condiciones a largo plazo, se establece una vida útil de 9 meses para el producto final a granel.

En virtud de los resultados obtenidos en las condiciones a largo plazo y el estudio de comparabilidad (vea la sección 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración), se establece una vida útil de 36 meses para el producto llenado almacenado en viales y jeringas monodosis.

Además, estos estudios permiten definir las pruebas monitoreadas indicadoras de estabilidad para futuros estudios de estabilidad durante el programa anual de estabilidad, que se describe en la sección 3.2.P.5.1 Especificaciones.

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
ALBERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





**3.2.P.8.2**

**Protocolo de Estabilidad y Compromiso de Estabilidad Después de la Aprobación**

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SAMOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SAMOFI PASTEUR S.A.





## Sección 3.2.P.8.2 - Protocolo de estabilidad y compromiso de estabilidad después de la aprobación

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

### 1 Programas de estabilidad anuales posteriores a la aprobación

Se llevarán a cabo programas de estabilidad anuales para el producto final con el fin de evaluar la evolución de los parámetros relevantes y la calidad del producto a lo largo del periodo de vida útil.

De acuerdo con el perfil de aprobación y con el conocimiento del producto adquirido durante su desarrollo y los estudios de estabilidad iniciales (vea la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad), se han definido los parámetros relevantes para los futuros programas de estabilidad anuales: las especificaciones del producto final durante los programas de estabilidad anuales se describen en la sección 3.2.P.5.1 Especificaciones.

### 2 Compromiso de estabilidad

#### 2.1 Estudios de estabilidad del producto final a granel

Los resultados de los estudios de estabilidad que se describen en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad y en la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad, confirman la vida útil del producto final a granel. Como el estudio ha sido completado, no se proponen estudios posteriores a la aprobación.

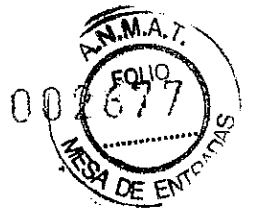
#### 2.2 Estudios de estabilidad del producto llenado

Los estudios de estabilidad llevados a cabo en la formulación inicial han sido finalizados, mientras que los estudios de estabilidad en la formulación optimizada están en curso.

Sanofi Pasteur se compromete a completar los estudios de estabilidad que actualmente se encuentran en curso para los productos llenados en las plantas de Marcy l'Etoile y Val de Reuil, almacenados en jeringas monodosis y viales monodosis respectivamente, a  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  durante 36 meses como se describe en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad.



En caso de que algún resultado no cumpla las especificaciones, se notificará a las autoridades competentes.





**3.2.P.8.3**

**Datos de Estabilidad**

	
ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.	CHRISTIAN DOMINGUEZ EL GUERADO SANOFI PASTEUR S.A.





## Sección 3.2.P.8.3 - Datos de estabilidad

### Índice

Lista de tablas .....	3
<b>1 Resultados de estabilidad.....</b>	<b>6</b>
1.1 Estudio 1: Producto final a granel de Marcy l'Etoile; formulación mejorada. Datos de estabilidad en condiciones de almacenamiento a largo plazo a +5°C ± 3°C.....	6
1.2 Estudio 2: Producto final a granel de Marcy l'Etoile, formulación mejorada. Datos de estabilidad en condiciones de almacenamiento a largo plazo a +5°C ± 3°C .....	16
1.3 Estudio 3: Producto llenado de Marcy l'Etoile, formulación mejorada. Datos de estabilidad en condiciones de almacenamiento a largo plazo a +5°C ± 3°C .....	28
1.4 Estudio 3: Producto llenado de Marcy l'Etoile, formulación mejorada. Datos de estabilidad en condiciones de almacenamiento aceleradas a +25°C ± 2°C .....	41
1.5 Estudio 4: Producto llenado de Anagni, formulación inicial. Datos de estabilidad en condiciones de almacenamiento a largo plazo a +5°C ± 3°C .....	50
1.6 Estudio 5: Producto llenado de Val de Reuil, formulación mejorada. Datos de estabilidad en condiciones de almacenamiento a largo plazo a +5°C ± 3°C .....	63
1.7 Estudio 5: Producto llenado de Val de Reuil, formulación mejorada. Datos de estabilidad en condiciones de almacenamiento aceleradas a +25°C ± 2°C .....	76
<b>2 Procedimientos analíticos .....</b>	<b>85</b>
2.1 Resumen de los procedimientos analíticos .....	88
2.1.1 Inmunogenicidad contra <i>Haemophilus</i> .....	88
2.1.2 PT no adsorbido y FHA no adsorbida .....	90
2.1.3 Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico (Rocket) .....	92
2.1.4 Ensayo de inmunogenicidad contra IPV en ratas .....	94
2.1.5 Toxicidad específica de los componentes diftéricos y tetánicos .....	97
2.1.6 Prueba de integridad .....	98
2.2 Resumen de la validación de los procedimientos analíticos .....	100
2.2.1 PT no adsorbido y FHA no adsorbida .....	100
2.2.2 Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico (Rocket) .....	105
2.2.3 Ensayo de inmunogenicidad contra IPV en ratas .....	113
2.2.4 Prueba de integridad .....	118

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.

