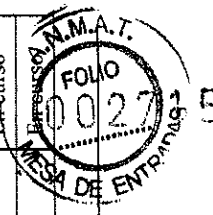


sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Sección 3.2.P.8.3
Datos de estabilidad

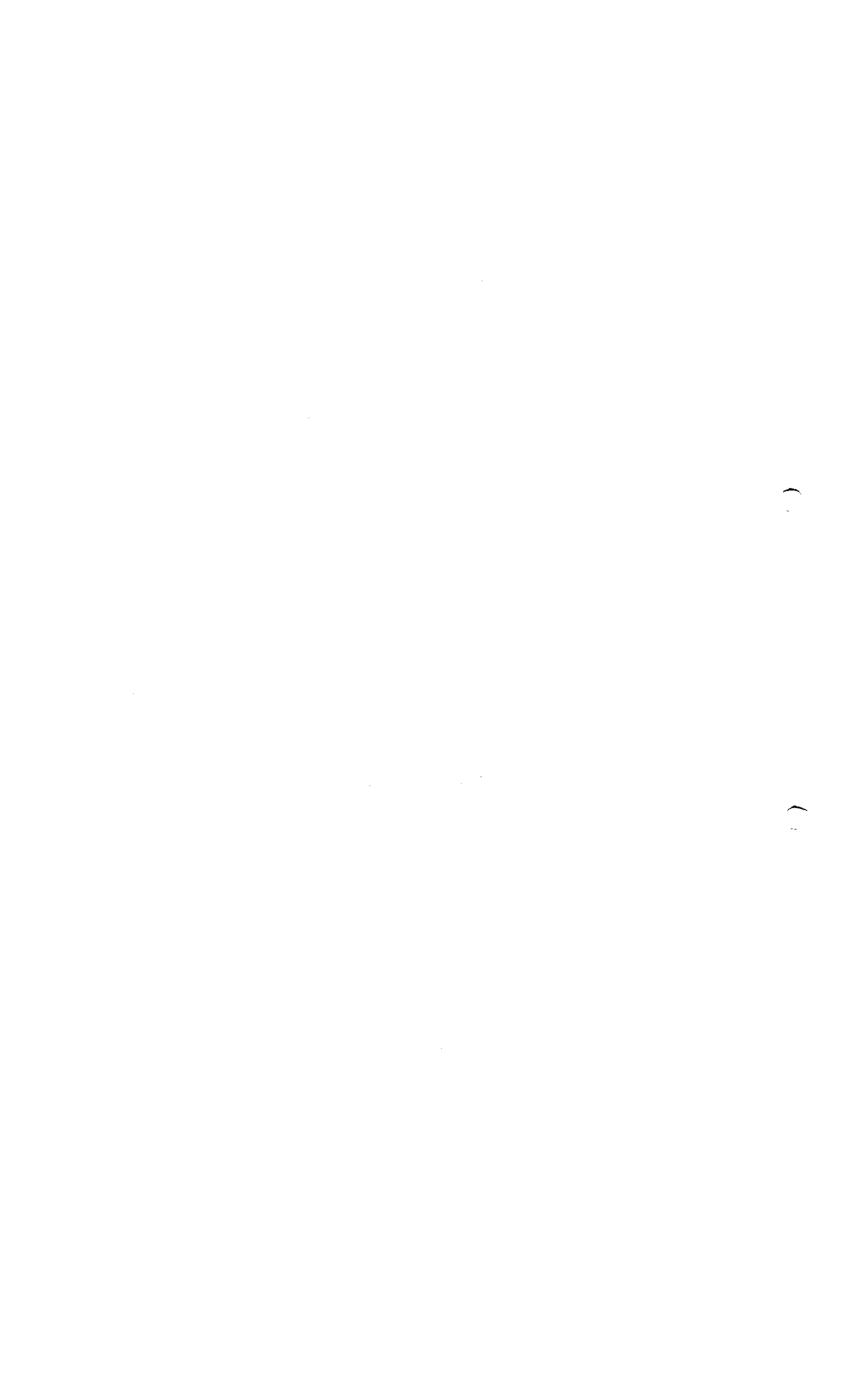
Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA	El título de anticuerpos anti-hemaglutinina filamentosa (FHA) obtenido para la vacuna no es significativamente ($P = 0,95$) inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
Inmunogenicidad contra pertussis anti-PT	El título de anticuerpos anti-toxoides pertúsicos (PTxd) obtenido para la vacuna no es significativamente ($P = 0,95$) inferior al de la vacuna de referencia.	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
Inmunogenicidad contra Haemophilus	Para información †	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
PT no adsorbido	Para información (µg/mL)§	<2,5	NP	NP	<2,5 a los 9 meses	NP	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
FHA no adsorbida	Para información (µg/mL)§	<2,5	NP	NP	<2,5 a los 8 meses	NP	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico	Para información (%)	24	NP	29	31	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico	Para información (%)	52	NP	57	62	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Ensayo de inmunogenicidad contra IPV en ratas	Para información (potencia relativa)										
Tipo 1		0,6	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Tipo 2		1,2	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso



Información confidencial/propietaria
Página 38 de 120

RA_0303397

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMINGUEZ ALGERADO SANOFI PASTEUR S.A.



Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Tipo 3		3,1	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 20 - 43 UD/dosis	No realizada**	NP	25,4	27,3	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
	Tipo 2: 5 - 9 UD/dosis		NP	6,6	7,1	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
	Tipo 3: 17 - 36 UD/dosis		NP	23,8	24,4	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Contenido de antígeno D no-adsorbido	Para información										
Tipo 1		28,1	NP	25,1	25,1	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Tipo 2		5,8	NP	5,5	5,1	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Tipo 3		24,6	NP	24,1	23,8	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	92	88	88	90	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa)	1,43	NP	1,43	1,44	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Inmunogenicidad contra hepatitis B	El límite superior de confianza (p = 0,95) de la potencia relativa estimada no es menor que 1,0	1,17	NP	NP	1,51	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior		0,644	NP	NP	0,821	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Líquido superior		2,268	NP	NP	2,972	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano.	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Prueba de pirógenos	Cumple el criterio de la Ph. Eur.	0,68 (0,25 - 0,31 - 0,12)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
/ PODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Toxicidad específica para los componentes diftéricos y tetánicos	No deben producirse ni reacciones tóxicas ni muerte. Todos los animales deben tener un aspecto sano durante el periodo de observación y su peso al final de la prueba no debe ser inferior al del momento en que se administró la inyección.	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Prueba de integridad	La prueba CCIT†† es aceptable si no se detecta la presencia de colorante en el contenido de ninguna de las jeringas monodosis analizadas	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso

* Todos los resultados se obtienen en el T0 del producto llenado, excepto para las pruebas siguientes: contenido de formaldehído libre, medición de osmolalidad, potencia tetánica y diftérica, prueba de actividad de sensibilización a la histamina, inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA y anti-PT, inmunogenicidad contra haemophilus, PT y FHA no adsorbidos, ensayo de inmunogenicidad contra IPV en ratas, contenido de antígeno D no adsorbido, inmunogenicidad contra hepatitis B y toxicidad específica de los componentes diftéricos y tetánicos. Para estas pruebas, los resultados de liberación del producto final a granel.

† No programada según el protocolo

†† 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

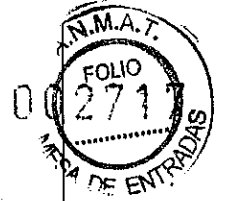
S Valor previsto: $\geq 2,5 \mu\text{g/mL}$

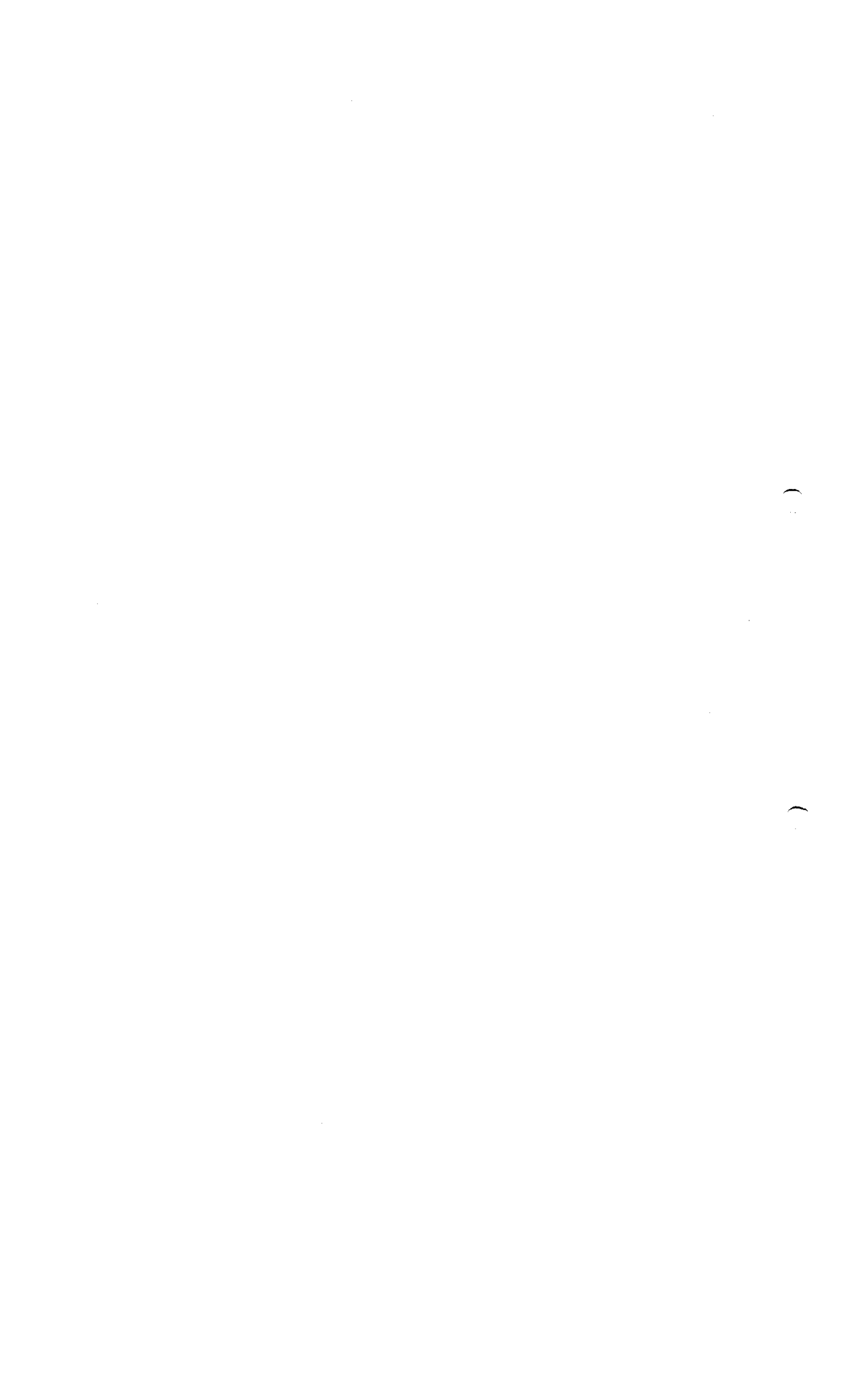
** No realizada debido a limitaciones industriales

†† CCIT: Prueba de integridad del cierre del envase

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.





1.4 Estudio 3: Producto llenado de Marcy l'Etoile, formulación mejorada. Datos de estabilidad en condiciones de almacenamiento aceleradas a $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

Los datos de estabilidad a 6 meses de la formulación mejorada en 3 lotes de PL de MLE se presentan de la Tabla 10 a la Tabla 12.

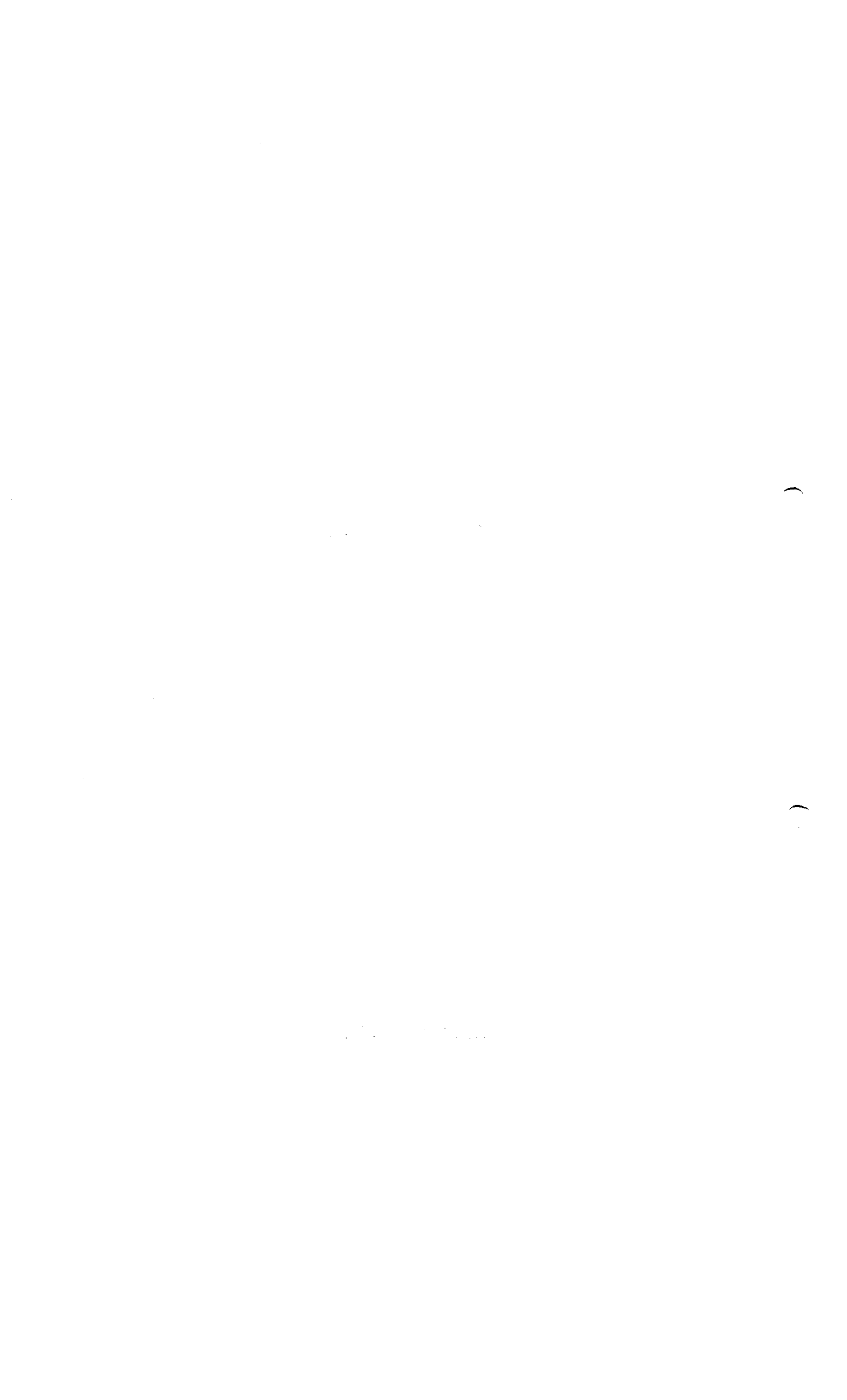


Tabla 10: Resultados del estudio de estabilidad del lote FDN049 de producto llenado de Marcy l'Etoile a +25°C ± 2°C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	Cumple	Cumple	Suspensión turbia y blancuzca con una partícula blanca
Medición de pH	6,5 - 7,5	7,27	7,35	7,38	7,43
PRP no adsorbido	≥16 µg/mL	25,4	25,8	31,4	29,1
PRP despolimerizado	Para información (%)	17,9	42,5	66,2	78,6
Potencia diftérica:	Actividad ≥ 30 UI/mL				
Actividad	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 20 UI/mL	42	NP†	58	42
Límite inferior		34	NP	44	29
Límite superior		52	NP	78	60
Potencia tetánica:	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 40 UI/mL				a los 7,5 meses
Actividad		556	NP	307	261
Límite inferior		280	NP	230	190
Límite superior		853	NP	405	361
Inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA	El título de anticuerpos anti-hemaglutinina filamentosos (FHA) obtenido para la vacuna no es significativamente (P = 0,95) inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	Cumple	En curso
Inmunogenicidad contra pertussis anti-PT	El título de anticuerpos anti-toxóide pertúsico (PTx) obtenido para la vacuna no es significativamente (P = 0,95) inferior al de la vacuna de referencia.	Cumple	NP	Cumple	En curso

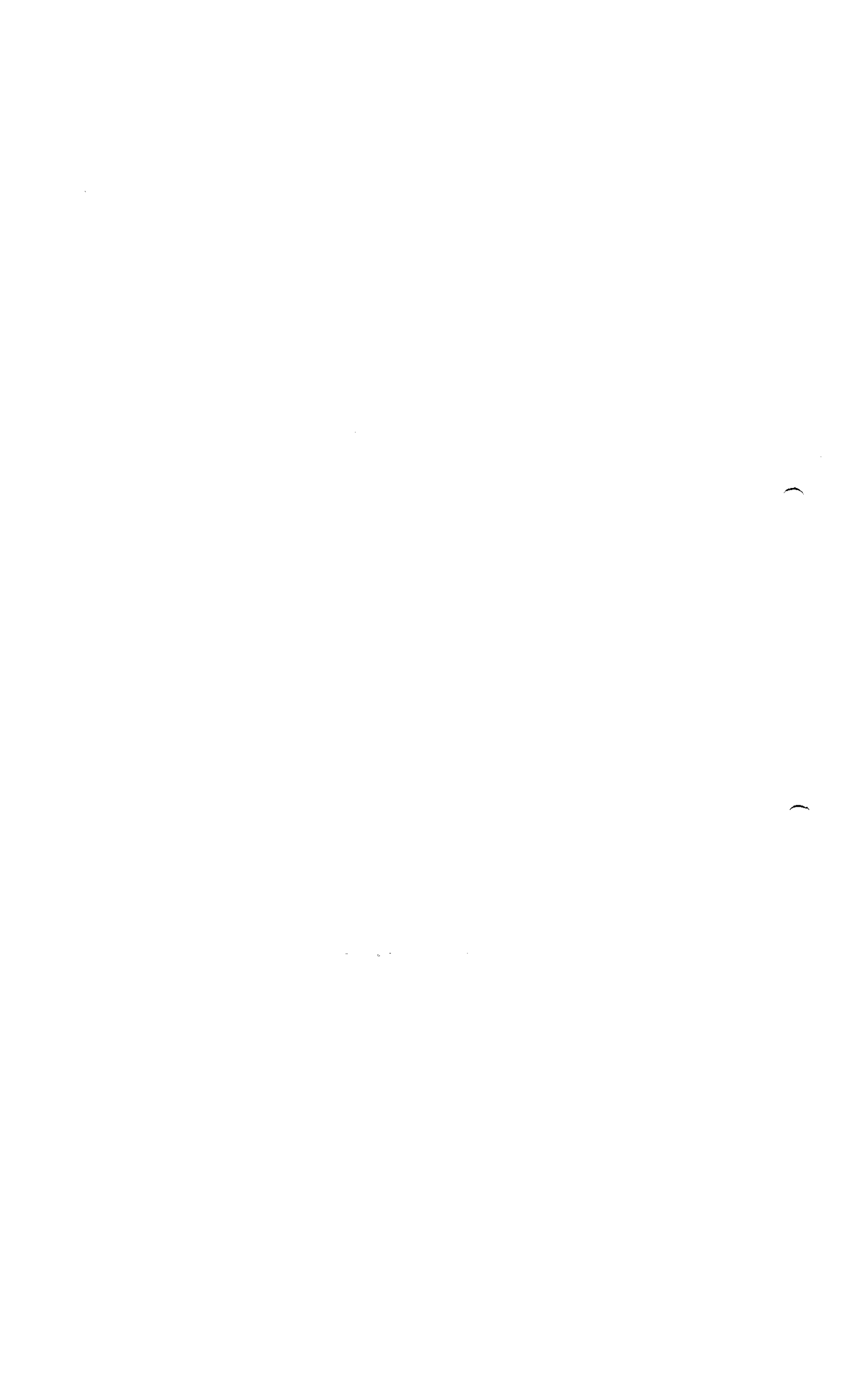
RA_0303397

Información confidencial/propietaria
Página 42 de 120



ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Sección 3.2.P.8.3
Datos de estabilidad

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses
Immunogenicidad contra Haemophilus	Para información †	Cumple	NP	Cumple	No cumple
PT no adsorbido	Para información (µg/mL)§	<2,5	NP	<2,5	<2,5 a los 9 meses
FHA no adsorbida	Para información (µg/mL)§	<2,5	NP	<2,5	<2,5 a los 8 meses
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico	Para información (%)	31	41	46	44
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico	Para información (%)	53	63	71	75
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 20 – 43 UD/dosis Tipo 2: 5 – 9 UD/dosis Tipo 3: 17 – 36 UD/dosis	No se realizó**	25,6 5,9 22,4 a los 1,5 meses	24,9 6,2 25,1	22,2 5,8 22,8
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	89	76	71	80
Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa)	1,43	1,41	0,95	0,88
Immunogenicidad contra hepatitis B	El límite superior de confianza (P = 0,95) de la potencia relativa estimada no es menor que 1,0	1,21	NP	1,31	1,28
Límite inferior		0,628	NP	0,823	0,767
Límite superior		2,561	NP	1,986	2,286
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano.	Cumple	NP	NP	Cumple
Prueba de integridad	La prueba CCIT es aceptable si no se detecta la presencia de colorante en el contenido de ninguna de las jeringas monodosis analizadas	Cumple	NP	NP	Cumple

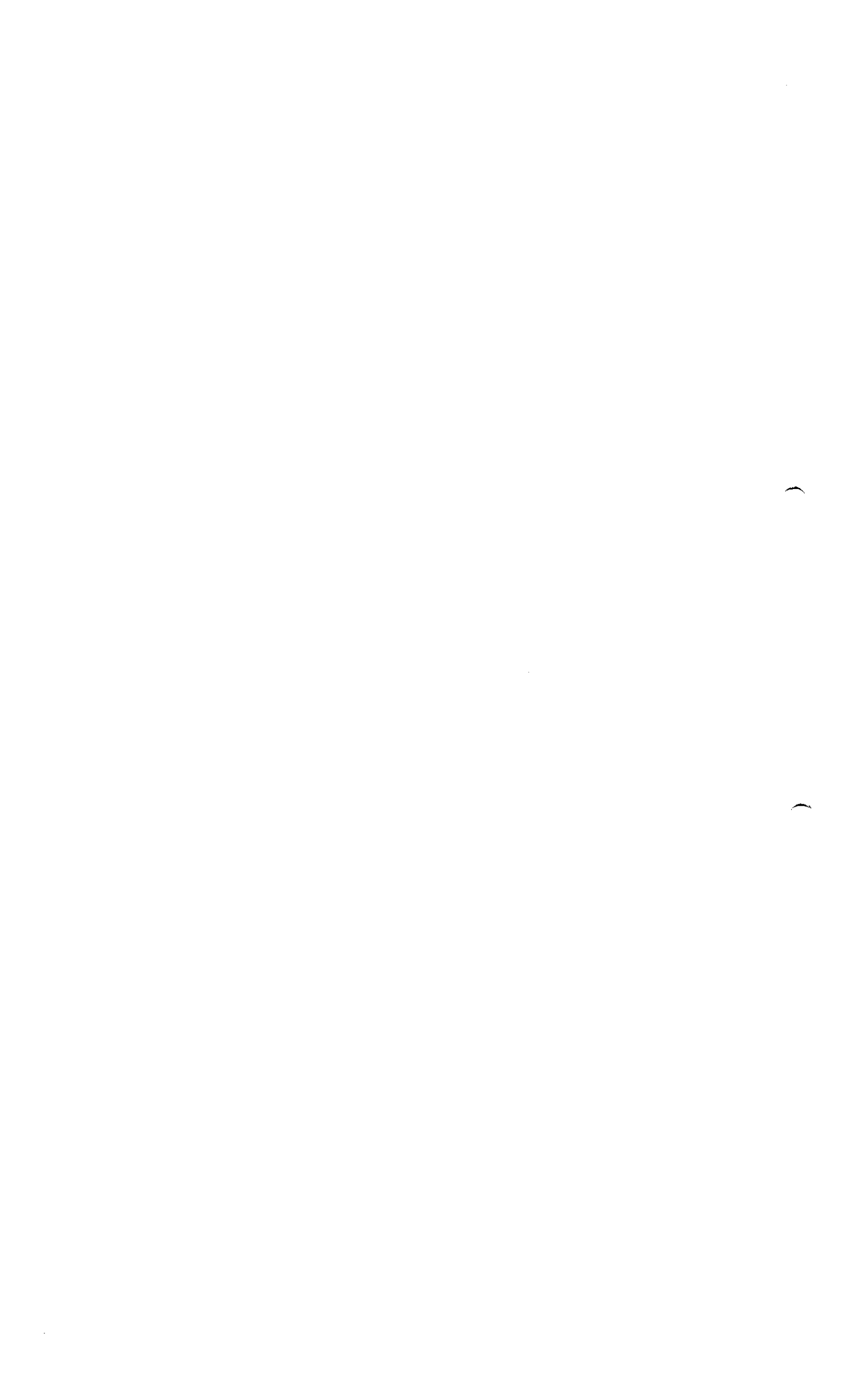


RA_0303397

Información confidencial/proprietaria
Página 43 de 120

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE GENERAL
SANOFI PASTEUR S.A.



- * Todos los resultados se obtienen en el T0 del producto llenado, excepto para las pruebas siguientes: potencia tetánica y diftérica, inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA y anti-PT, inmunogenicidad contra haemophilus, PT y FHA no adsorbidos, e inmunogenicidad contra hepatitis B. Para estas pruebas, los resultados son los resultados de liberación del producto final a granel.
- † No programada según el protocolo
- ‡ 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
- S Valor previsto: $\geq 2,5$ µg/mL
- ** No realizada debido a limitaciones industriales


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
AUTORIZADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 11: Resultados del estudio de estabilidad del lote FDNC0504 de producto llenado de Marcy F'Etoile a +25°C ± 2°C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Medición de pH	6,5 - 7,5	7,17	7,25	7,26	7,28
PRP no adsorbido	≥16 µg/mL	23,8	24,8	32,0	27,7
PRP despolimerizado	Para información (%)	17,1	39,4	61,7	76,0
Potencia diftérica	Actividad ≥ 30 UI/mL				
Actividad	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 20 UI/mL	57	NP†	76	48
Límite inferior		43	NP	50	32
Límite superior		82	NP	120	74
Potencia tetánica	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 40 UI/mL	584	NP	232	177
Actividad		413	NP	149	113
Límite inferior		795	NP	328	256
Límite superior				a los 4 meses	
Immunogenicidad contra pertussis anti-FHA	El título de anticuerpos anti-hemaglutinina filamentosos (FHA) obtenido para la vacuna no es significativamente (P = 0,95) inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	Prueba no válida.	En curso
Immunogenicidad contra pertussis anti-PT	El título de anticuerpos anti-toxide pertúsico (PTx) obtenido para la vacuna no es significativamente (P = 0,95) inferior al de la vacuna de referencia.	Cumple	NP	Prueba no válida.	En curso
Immunogenicidad contra Haemophilus	Para información‡	Cumple	NP	Cumple	No cumple

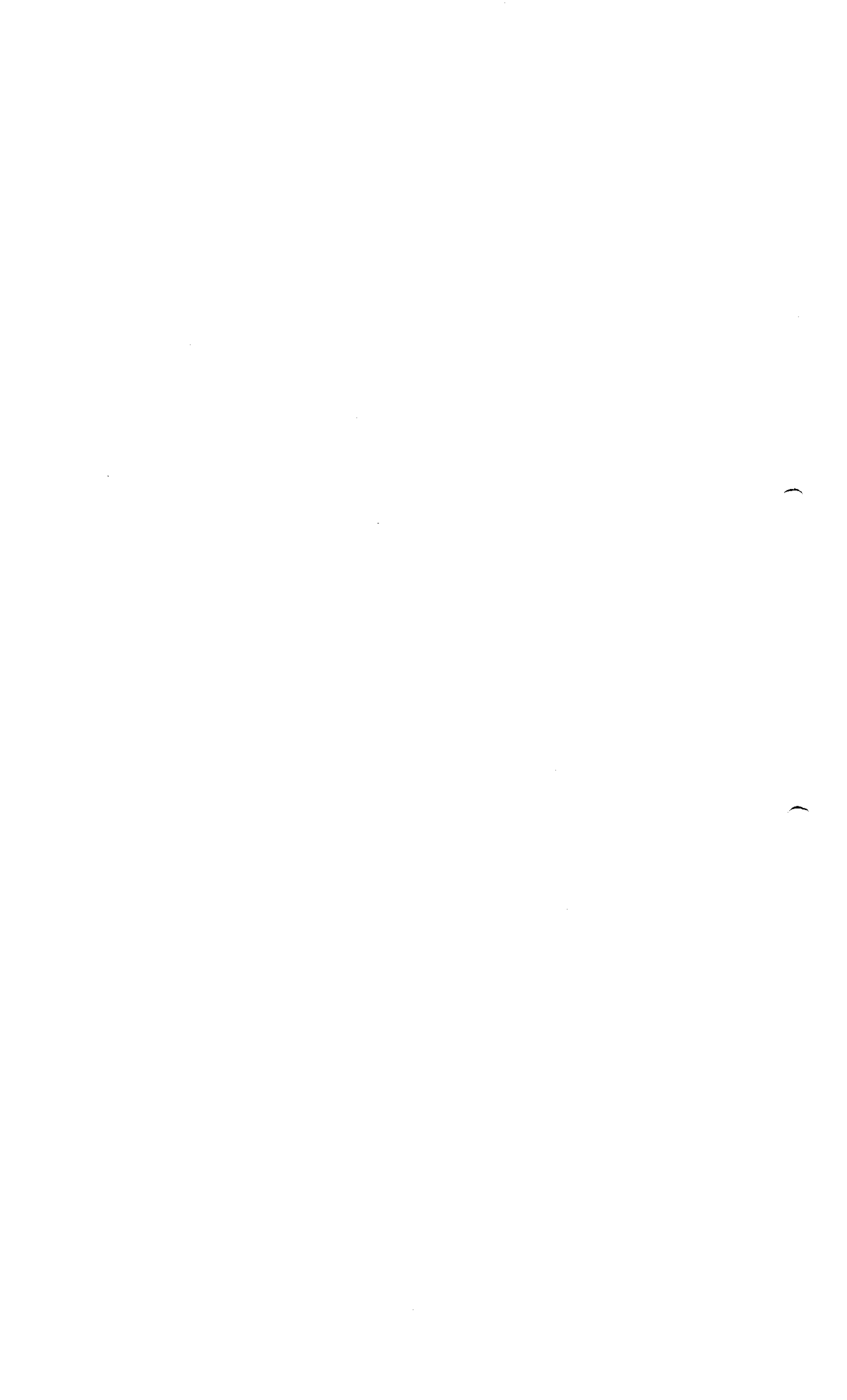
ROXANA MONTEILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
ACCELERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0303397

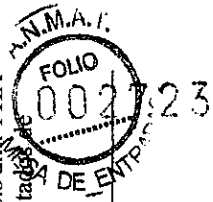
Información confidencial/propietaria
Página 45 de 120






Pruebas	Criterios de aceptación	T ₀ *	1 mes	3 meses	6 meses
PT no adsorbido	Para información (µg/mL)§	<2,5	NP	<2,5	<2,5 a los 9 meses
FHA no adsorbida	Para información (µg/mL)§	<2,5	NP	<2,5	<2,5 a los 8 meses
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico	Para información (%)	42	49	55	50
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico	Para información (%)	54	68	75	75
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 20 - 43 UD/dosis	No realizada**	26,8	24,9	22,8
	Tipo 2: 5 - 9 UD/dosis		7,1	6,5	6,3
	Tipo 3: 17 - 36 UD/dosis		26,3 a los 1,5 meses	25,1	24,2
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	90	76	75	76
Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa)	1,47	1,46	1,11	0,86
Inmunogenicidad contra hepatitis B	El límite superior de confianza (P = 0,95) de la potencia relativa estimada no es menor que 1,0	1,16	NP	1,17	1,06
		0,568	NP	0,709	0,661
Límite inferior		2,041	NP	1,981	1,703
Límite superior		Cumple	NP	NP	Cumple
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano.	Cumple	NP	NP	Cumple
Prueba de integridad	La prueba CCT es aceptable si no se detecta la presencia de colorante en el contenido de ninguna de las jeringas monodosis analizadas	Cumple	NP	NP	Cumple

Todos los resultados se obtienen en el T₀ del producto llenado, excepto para las pruebas siguientes: potencia tetánica y diftérica, inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA y anti-PT, inmunogenicidad contra haemophilus, PT y FHA no adsorbidos, e inmunogenicidad contra hepatitis B. Para estas pruebas, los resultados son los resultados de liberación del producto final a granel.



ROXANA VIVANTE MILLER
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMINGUEZ
AN DERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

- † No programada según el protocolo
- ‡ 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
- § Valor previsto: $\leq 2,5 \mu\text{g/mL}$
- ** No realizada debido a limitaciones industriales


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

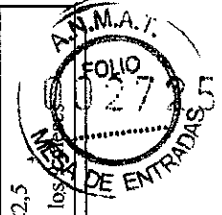

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0303397



Tabla 12: Resultados del estudio de estabilidad del lote FDNC0505 de producto llenado de Marcy P'Etoile a +25°C ± 2°C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Medición de pH	6,5 - 7,5	7,19	7,28	7,30	7,34
PRP no-adsorbido	≥16 µg/mL	22,4	24,4	30,0	27,7
PRP despolimerizado	Para información (%)	18,2	42,1	61,3	76,0
Potencia diftérica:	Actividad ≥ 30 UI/mL				
Actividad	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 20 UI/mL	76	NP†	90	45
Límite inferior		57	NP	61	28
Límite superior		113	NP	152	67
					a los 7,5 meses
Potencia tetánica:	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 40 UI/mL				
Actividad		705	NP	344	188
Límite inferior		485	NP	256	125
Límite superior		1017	NP	459	264
				a los 4 meses	
Immunogenicidad contra pertussis anti-FHA	El título de anticuerpos anti-hemaglutinina filamentosos (FHA) obtenido para la vacuna no es significativamente (P = 0,95) inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	Cumple	En curso
Immunogenicidad contra pertussis anti-PT	El título de anticuerpos anti-toxide pertúsico (PTxd) obtenido para la vacuna no es significativamente (P = 0,95) inferior al de la vacuna de referencia.	Cumple	NP	Cumple	En curso
Immunogenicidad contra Haemophilus	Para información‡	Cumple	NP	Cumple	No cumple
PT no-adsorbido	Para información (§)	<2,5	NP	<2,5	<2,5



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

RA_0303397

sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Sección 3.2.P.8.3
Datos de estabilidad

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses
FHA no adsorbida	Para información (µg/mL)§	<2,5	NP	<2,5	<2,5 a los 8 meses
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico	Para información (%)	24	37	41	46
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico	Para información (%)	52	63	72	73
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 20 - 43 UD/dosis	No se realizó**	26,8	23,2	20,3
	Tipo 2: 5 - 9 UD/dosis		6,6	6,4	5,9
	Tipo 3: 17 - 36 UD/dosis		23,8 a los 1,5 meses	21,0	19,0
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	92	80	61	84
Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa)	1,43	1,54	0,99	0,87
Inmunogenicidad contra hepatitis B	El límite superior de confianza (P = 0,95) de la potencia relativa estimada no es menor que 1,0	1,17	NP	0,96	2,07
		0,644	NP	0,632	1,281
Límite inferior		2,268	NP	1,440	3,519
Límite superior		Cumple	NP	NP	Cumple
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano.	Cumple	NP	NP	Cumple
Prueba de integridad	La prueba CCIF es aceptable si no se detecta la presencia de colorante en el contenido de ninguna de las jeringas monodosis analizadas	Cumple	NP	NP	Cumple

* Todos los resultados se obtienen en el T0 del producto llenado, excepto para las pruebas siguientes: potencia tetánica y diftérica, inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA y anti-PT, inmunogenicidad contra haemophilus, PT y FHA no adsorbidos, e inmunogenicidad contra hepatitis B. Para estas pruebas, los resultados son los resultados de liberación del producto final a granel.

† No programada según el protocolo

‡ 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

§ Valor previsto: ≤2,5 µg/mL

* No realizada debido a limitaciones industriales

RA_0303397

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



