



1.5 Estudio 4: Producto llenado de Anagni, formulación inicial. Datos de estabilidad en condiciones de almacenamiento a largo plazo a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

Los datos de estabilidad a 36 meses de la formulación inicial en 3 lotes de PL de Anagni se presentan de la tabla Tabla 13 a la Tabla 15.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
AUDERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Tabla 13: Resultados del estudio de estabilidad del lote S4114 de producto llenado de Anagni a $5 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3 \text{ }^{\circ}\text{C}$

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Medición de pH	6,5 - 8,0	7,03	7,27	7,24	7,27	7,53	7,30	7,24	7,28	7,27
Contenido de formaldehído libre	$\leq 30 \text{ } \mu\text{g/mL}$	No realizada†	No realizada†	11,70	11,97	10,18	12,58	12,94	6,41	13,25
Volumen extraíble	Al menos el volumen nominal	Cumple	NP†	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Cumple
Medición de osmolalidad	250 - 450 mosmol/kg	No realizada†	No realizada†	338	337	333	342	327	338	337
PRP no adsorbido	$\geq 16 \text{ } \mu\text{g/mL}$	20,4	22,3	22,3	22,8	23,0	24,7	24,7	24,5	28,2
PRP despolimerizado	Para información (%)	8,7	18,2 a los 5 meses	18,8	24,7§	29,2 a los 13 meses	34,5 a los 20 meses	40,6 a los 26 meses	40,4	43,0
Potencia diftérica	Actividad $\geq 30 \text{ UI/mL}$									
Actividad	Límite inferior de confianza	41	NP	51	NP	43	52	34	52	52
Límite inferior	($P=0,95$) de la potencia estimada $\geq 20 \text{ UI/mL}$	27	NP	32	NP	25	35	21	31	34
Límite superior		58	NP	85 a los 7 meses	NP	72	77	53	87	78



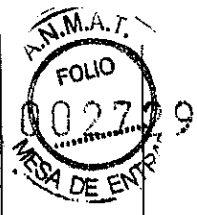
RA_0303397

ROXANA MONTEMILOME
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
F. FUERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

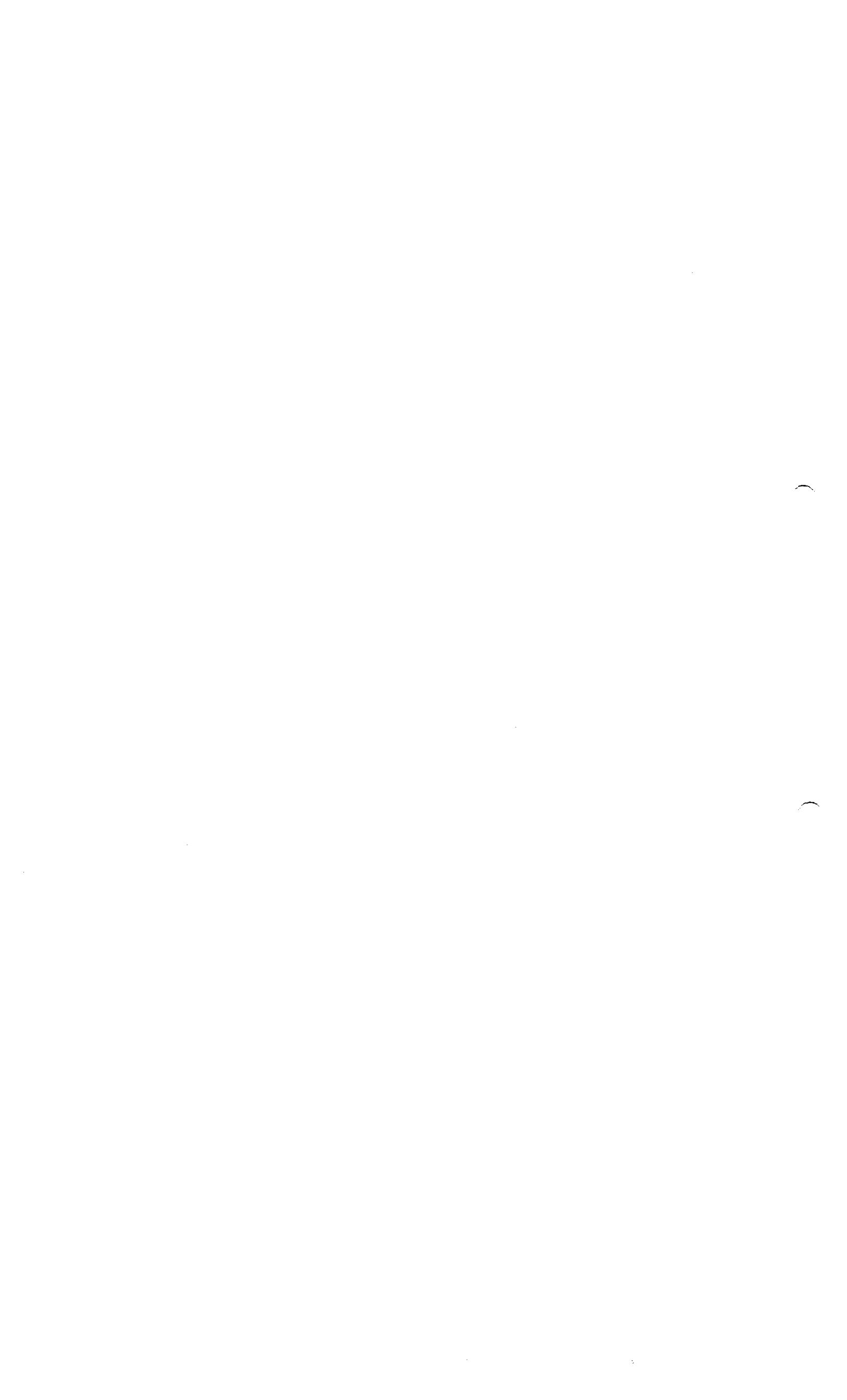


Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Potencia tetánica	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 40 UI/mL	555	NP	750	NP	509	659	502	No realizada†	571
Actividad		407	NP	406	NP	330	493	276	No realizada†	352
Límite inferior		781	NP	1133	NP	724	873	789	No realizada†	855
Límite superior				a los 7 meses					No realizada†	
Actividad de sensibilización a la histamina	Supervivencia $\geq 95\%$ (%)	100	NP	NP	NP	95	NP	100	NP	100
Inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA	El título de anticuerpos anti-hemaglutinina filamentososa (FHA) obtenido para la vacuna no es significativamente ($P = 0,95$) inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	Cumple	NP	Cumple	Cumple	Cumple	No realizada†	Cumple
Inmunogenicidad 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	NP	Cumple	Cumple	Cumple	No realizada†	Cumple
Inmunogenicidad contra Haemophilus	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	Cumple	NP	Cumple	NP	Cumple	Cumple	Cumple	No realizada†	Cumple



ROXANA MONTEMILOME
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
PT no adsorbido	Para información (µg/mL)**	<2,5	NP	NP	NP	<2,5 a los 13 meses	NP	<2,5	NP	<2,5
FHA no adsorbida	Para información (µg/mL)**	<2,5	NP	NP	NP	<2,5 a los 15 meses	NP	<2,5	NP	<2,5
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico	Para información (%)	31	NP	27	NP	38	36	35	33	41
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico	Para información (%)	44	NP	47	NP	52	46	51	52	51
Potencia de la poliomicelitis en pollos	Tipo 1 ≥ 2	3,51	NP	2,96	NP	2,46	2,63	2,82	3,19	2,59
	Tipo 2 ≥ 2	4,05	NP	2,87	NP	2,39	2,50	2,35	3,30	2,26
	Tipo 3 ≥ 2	3,77	NP	3,22	NP	3,10	3,35	2,78	3,71	3,32
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 20 - 43 UD/mL	27,6	NP	27,8	NP	27,8	26,9	30,9	27,2	28,4
	Tipo 2: 5 - 9 UD/mL	6,0	NP	6,1	NP	5,8	5,7	5,7	6,1	6,0
	Tipo 3: 17 - 36 UD/mL	22,6	NP	22,5	NP	24,6	25,6	21,9	24,4	24,5
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	81	63	57	47	33	44	44	45	49
Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa)	1,07	1,00	1,09	1,04	0,91	1,44	0,99	1,21	1,16
Inmunogenicidad contra hepatitis B	El límite superior de confianza (P = 0,95) de la potencia relativa estimada no es menor que 1,0	0,71	NP	NP	NP	1,06	NP	1,19	NP	1,03
	Límite inferior	0,37	NP	NP	NP	0,56	NP	0,74	NP	0,67
	Límite superior	1,38	NP	NP	NP	2,40	NP	2,01	NP	1,66
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano.	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Cumple
Prueba de pirógenos	Cumple el criterio de la Ph. Eur.	0,35 (0,20 - 0,10 - 0,05)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	0,54 (0,15 - 0,32 - 0,10)



Información confidencial/propietaria
Página 53 de 120

RA_0303397

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

sanofi pasteur
352 - Hexaxim

* Todos los resultados se obtienen del producto final a granel, excepto en las pruebas siguientes: aspecto, volumen extraíble, PT y FHA no adsorbidos, contenido de antígeno D, prueba de esterilidad bacteriana y fúngica y prueba de pirógenos. Para estas pruebas, los resultados son resultados de liberación en el T0 del producto llenado.

† No realizada debido a limitaciones industriales

‡ No programada según el protocolo

§ Primera determinación a los 9,5 meses y segunda determinación a los 12 meses

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

J
JULIANA MONTEVILLO
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0303397





Tabla 14: Resultados del estudio de estabilidad del lote S4115 de producto llenado de Anagni a + 5 °C ± 3 °C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Medición de pH	6,5 - 8,0	7,03	7,19	7,20	7,21	7,44	7,19	7,18	7,18	7,19
Contenido de formaldehído libre	≤30 µg/mL	No realizada†	No realizada†	10,32	10,88	11,58	11,18	11,18	5,76	11,82
Volumen extraíble	Al menos el volumen nominal	Cumple	NP†	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Cumple
Medición de osmolalidad	250 - 450 mosmol/kg	No realizada†	No realizada†	332	335	333	342	325	335	334
PRP no adsorbido	≥16 µg/mL	19,6	21,5	20,8	21,0	22,7	24,3	25,1	23,9	27,0
PRP despolimerizado	Para información (%)	8,7	18,8 a los 5 meses	20,1	24,0\$	27,0	32,3	36,5	38,9	43,5
Potencia diftérica	Actividad ≥ 30 UI/mL									
Actividad	Límite inferior de confianza	77	NP	85	NP	62	38	66	53	66
Límite inferior	(P=0,95) de la potencia estimada ≥ 20 UI/mL	47	NP	53	NP	43	23	41	36	45
Límite superior		138	NP	153 a los 7 meses	NP	91	59	111	77	101

ROXANA MONTEILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.





sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Potencia tetánica	Límite inferior de confianza ($P=0,95$) de la potencia estimada ≥ 40 UI/ml.	516	NP	586	NP	538	662	615	No realizada†	512
Actividad		294	NP	407	NP	362	492	405	No realizada†	326
Límite inferior		796	NP	937	NP	842	883	892	No realizada†	737
Límite superior				a los 7 meses						
Actividad de sensibilización a la histamina	Supervivencia $\geq 95\%$ (%)	98	NP	NP	NP	92,5	NP	100	NP	100
Inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA	El título de anticuerpos anti-hemaglutinina filamentososa (FHA) obtenido para la vacuna no es significativamente ($P = 0,95$) inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	Cumple	NP	Cumple	Cumple	Cumple	No realizada†	Cumple
Inmunogenicidad 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	NP	Cumple	Cumple	Cumple	No realizada†	Cumple
Inmunogenicidad contra Haemophilus	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	Cumple	NP	Cumple	NP	Cumple a los 14 meses	Cumple	Cumple	No realizada†	Cumple



ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
PT no adsorbido	Para información (µg/mL)**	<2,5	NP	NP	NP	<2,5 a los 13 meses	NP	<2,5	NP	<2,5
FHA no adsorbida	Para información (µg/mL)**	<2,5	NP	NP	NP	<2,5 a los 15 meses	NP	<2,5	NP	<2,5
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico	Para información (%)	24	NP	34	NP	37	36	31	40	49
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico	Para información (%)	35	NP	36	NP	42	39	38	32	40
Potencia de la poliomicelitis en pollos	Tipo 1 ≥ 2	3,00	NP	2,75	NP	2,90	2,51	3,01	2,66	2,52
	Tipo 2 ≥ 2	3,21	NP	2,84	NP	2,86	2,35	2,63	2,60	2,98
	Tipo 3 ≥ 2	3,01	NP	2,97	NP	3,04	2,95	3,18	3,42	3,06
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 20 - 43 UD/dosis	28,2	NP	27,0	NP	27,5	26,1	26,3	27,0	27,2
	Tipo 2: 5 - 9 UD/dosis	5,5	NP	5,7	NP	5,8	5,8	5,5	6,3	5,9
	Tipo 3: 17 - 36 UD/dosis	20,0	NP	21,2	NP	24,0	21,3	21,6	23,7	22,7
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	85	64	65	54	56	47	51	54	52
Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa)	0,87	1,05	0,94	0,93	1,03	1,24	1,00	1,13	1,04
Inmunogenicidad contra hepatitis B	El límite superior de confianza (P = 0,95) de la potencia relativa estimada no es menor que 1,0	1,09	NP	NP	NP	0,88	NP	1,26	NP	1,10
		0,69	NP	NP	NP	0,50	NP	0,74	NP	0,66
		1,72	NP	NP	NP	1,47	NP	2,16	NP	1,97
Límite inferior										
Límite superior										
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano.	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Cumple
Prueba de pirógenos	Cumple el criterio de la Ph. Eur.	0,43 (0,17 - 0,08 - 0,19)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	0,15 (0,00 - 0,05) (0,15)

Información confidencial/proprietaria
Página 57 de 120

RA_0503397

ROXANA MONTENILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur
352 - Hexaxim

* Todos los resultados se obtienen del producto final a granel, excepto en las pruebas siguientes: aspecto, volumen extraíble, PT y FHA no adsorbidos, contenido de antígeno D, prueba de esterilidad bacteriana y fúngica y prueba de pirógenos. Para estas pruebas, los resultados son resultados de liberación en el T0 del producto llenado.

† No realizada debido a limitaciones industriales

‡ No programada según el protocolo

§ Primera determinación a los 9,5 meses y segunda determinación a los 12 meses

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



RA_0303397


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.





CHRISTIAN DOMINGUEZ
CALDERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

Tabla 15: Resultados del estudio de estabilidad del lote S4116 de producto llenado de Anagni a + 5 °C ± 3 °C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Suspensión turbia y blancuzca con partículas blancas†
Medición de pH	6,5 - 8,0	7,01	7,19	7,13	7,18	7,43	7,18	7,14	7,17	7,20
Contenido de formaldehído libre	≤30 µg/mL	No realizada†	No realizada†	10,50	11,10	10,64	11,70	11,60	5,78	12,30
Volumen extraíble	Al menos el volumen nominal	Cumple	NPS	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Cumple
Medición de osmolalidad	250 - 450 mosmol/kg	No realizada†	No realizada†	338	338	337	338	326	338	338
PRP no adsorbido	≥16 µg/mL	20,6	22,4	22,5	23,0	23,2	24,4	23,5	24,2	27,3
PRP despolimerizado	Para información (%)	8,0	16,4 a los 5 meses	18,4	21,3	26,6	30,6	31,1	37,7	42,4
Potencia diférica	Actividad ≥ 30 UI/mL									
Actividad	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 20 UI/mL.	53	NP	42	NP	68	47	57	84	67
Límite inferior		39	NP	22	NP	50	32	37	50	45
Límite superior		79	NP	76 a los 7 meses	NP	95	70 a los 19 meses	90	156	101



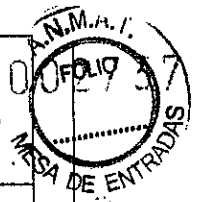

 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 GERENTE
 SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Potencia tetánica	Límite inferior de confianza ($P=0,95$) de la potencia estimada ≥ 40 UI/mL	449	NP	411	NP	437	806	523	No realizada†	605
Actividad		312	NP	294	NP	287	437	314	No realizada†	451
Límite inferior		658	NP	582	NP	840	1228	782	No realizada†	867
Límite superior				a los 7 meses		a los 13 meses	a los 19 meses		No realizada†	
Actividad de sensibilización a la histamina	Supervivencia $\geq 95\%$ (%)	100	NP	NP	NP	95	NP	100	NP	100
Inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA	El título de anticuerpos anti-hemaglutinina filamentososa (FHA) obtenido para la vacuna no es significativamente ($P = 0,95$) inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	Cumple	NP	Cumple	Cumple	Cumple	No realizada†	Cumple
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	Cumple	NP	Cumple	Cumple	Cumple	No realizada†	Cumple
Inmunogenicidad contra Haemophilus	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	Cumple	NP	Cumple	NP	Cumple a los 14 meses	Cumple	Cumple	No realizada†	Cumple
PT no adsorbido	Para información ($\mu\text{g/mL}$)**	$<2,5$	NP	NP	NP	$<2,5$ a los 13 meses	NP	$<2,5$	NP	$<2,5$



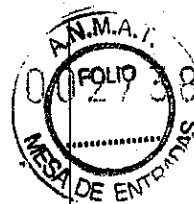
ROXANA MONTENILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
COORDINADOR
SANOFI PASTEUR S.A.



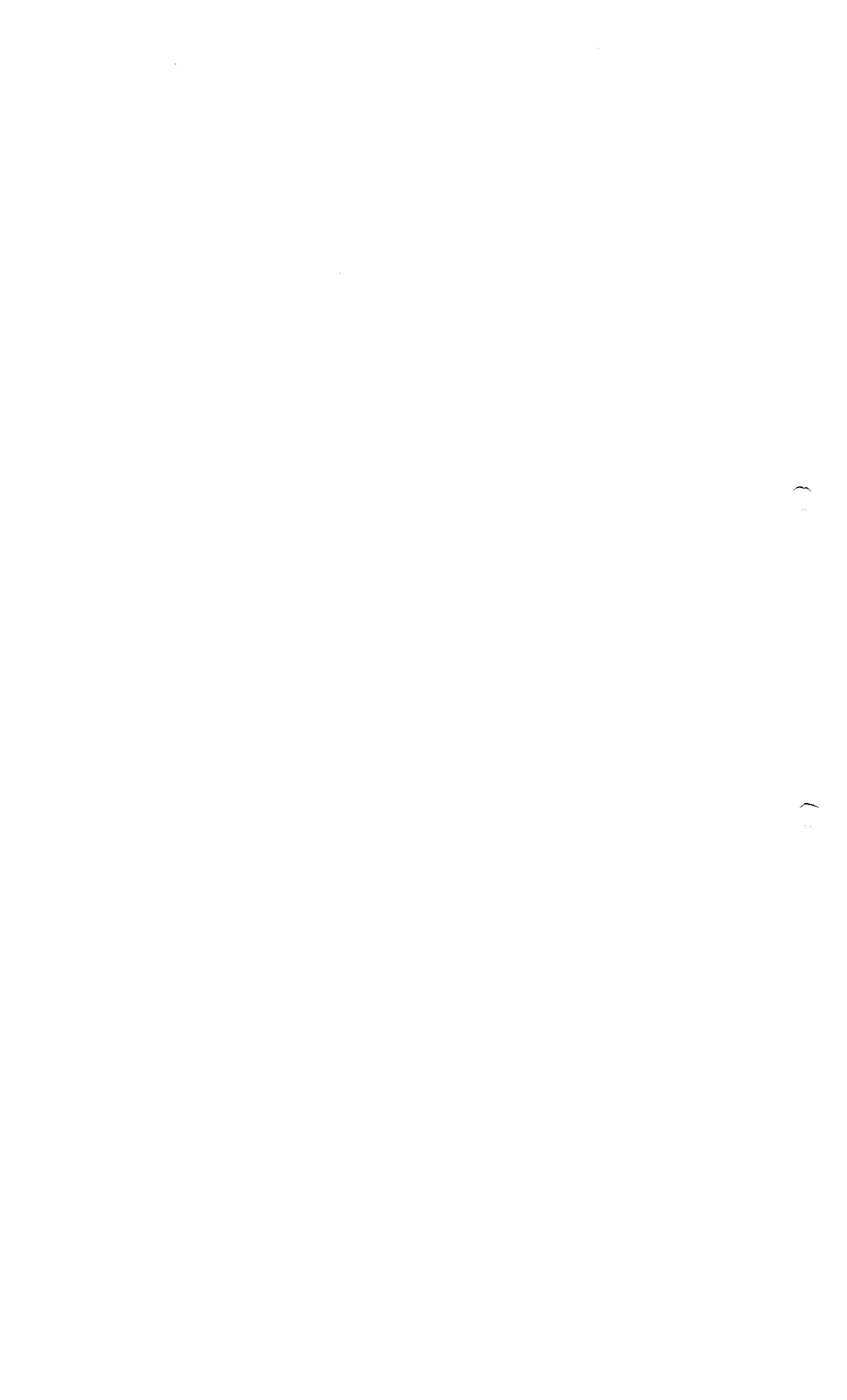
sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
FHA no adsorbida	Para información (µg/mL)**	<2,5	NP	NP	NP	<2,5 a los 15 meses	NP	<2,5	NP	<2,5
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico	Para información (%)	25	NP	27	NP	32	30	41	43	45
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico	Para información (%)	39	NP	34	NP	44	46	44	38	46
Potencia de la poliomielitis en pollos	Tipo 1 ≥ 2 Tipo 2 ≥ 2 Tipo 3 ≥ 2	2,84 2,40 2,55	NP NP NP	3,03 2,86 3,26	NP NP NP	2,52 2,81 3,09	2,02 2,14 2,25	2,82 2,32 2,78	2,14 2,43 3,13	2,75 2,77 3,14
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 20 - 43 UD/dosis Tipo 2: 5 - 9 UD/dosis Tipo 3: 17 - 36 UD/dosis	27,2 6,0 21,7	NP NP NP	26,8 6,0 20,9	NP NP NP	28,5 6,1 23,7 a los 14 meses	26,6 5,9 20,8	26,2 5,7 24,8	26,9 5,9 21,8	26,7 6,1 22,8
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	81	77	51	53	38	36	44	42	48
Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa)	0,84	1,14	0,97	1,05	0,92	1,12	1,06	1,03	1,11
Immunogenicidad contra hepatitis B	El límite superior de confianza (P = 0,95) de la potencia relativa estimada no es menor que 1,0	1,10 0,69 1,73	NP NP NP	NP NP NP	NP NP NP	1,28 0,72 2,59	NP NP NP	1,06 0,57 1,98	NP NP NP	1,00 0,59 1,68
Límite inferior										
Límite superior										
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano.	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Cumple



LUXIANA MONTMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Prueba de pirógenos	Cumple el criterio de la Ph. Eur.	0,27 (0,18 - 0,06 - 0,03)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	0,25 (0,00 - 0,05 - 0,20)

* Todos los resultados se obtienen del producto final a granel, excepto en las pruebas siguientes: aspecto, volumen extraíble, PT y FHA no adsorbidos, contenido de antígeno D, prueba de esterilidad bacteriana y fúngica y prueba de pirógenos. Para estas pruebas, los resultados son resultados de liberación en el T0 del producto llenado.

† Identificación de 3 partículas de origen mineral con aluminio y oxígeno, compatibles con partículas de hidróxido de aluminio (tamaño: 225, 120 y 135 µm)

‡ No realizada debido a limitaciones industriales

§ No programada según el protocolo

** Valor previsto: $\leq 2,5$ µg/mL

ROXANA MONTENILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

