



### 3.2.2 Lotes para el análisis de los resultados de estabilidad

El análisis de los resultados de estabilidad se llevó a cabo en los lotes de PFAG y de PL presentados en la Tabla 13.

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



**Tabla 13: Características de los lotes de PFAG y de PL utilizados en el estudio de comparabilidad (análisis de resultados de estabilidad)**

Formulación inicial	Producto final a granel			Producto llenado correspondiente				
	Número de lote	Escala del lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración	Número de lote	Tamaño del lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración
NA	NA				PFAGI006-1*	10.600 jeringas	12 ene 2005	MR Pharma (Buenos Aires, Argentina)
	NA				PFAGI007-1*	10.900 jeringas	13 ene 2005	MR Pharma (Buenos Aires, Argentina)
	NA				PFAGI008-1*	10.600 jeringas	14 ene 2005	MR Pharma (Buenos Aires, Argentina)
FDNC0005	250 L	15 oct 2005	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)		S4009	138.456 jeringas	07 dic 2005	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)
					S4114	127.021 viales	20 mar 2006	Sanofi Aventis (Anagni, Italia)
FDNC0006	250 L	29 nov 2005	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)		S4106	137.880 jeringas	24 ene 2006	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)
					S4115	133.637 viales	21 mar 2006	Sanofi Aventis (Anagni, Italia)
FDNC0007	250 L	06 dic 2005	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)		S4107	138.654 jeringas	30 ene 2006	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)
					S4116	118.684 viales	22 mar 2006	Sanofi Aventis (Anagni, Italia)

ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





Número de lote	Producto final a granel			Producto llenado correspondiente			
	Escala del lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración	Número de lote	Tamaño del lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración
IND09014	50 L	10 jun 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	NA			
IND09015	50 L	08 jul 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	NA			
IND09016	50 L	29 jul 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	NA			
FDV01398	250 L	04 nov 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	FDNC0491	28.115 jeringas	22 abr 2010	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)
FDV01416	250 L	18 nov 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	S4312	20.354 viales	08 feb 2010	Sanofi Pasteur (Val de Reuil, Francia)
FDV01420	250 L	02 dic 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	FDNC0504	30.548 jeringas	22 abr 2010	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)
				S4313	20.217 viales	09 feb 2010	Sanofi Pasteur (Val de Reuil, Francia)
				FDNC0505	33.846 jeringas	22 abr 2010	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)
				S4314	19.765 viales	10 feb 2010	Sanofi Pasteur (Val de Reuil, Francia)

Formulación optimizada

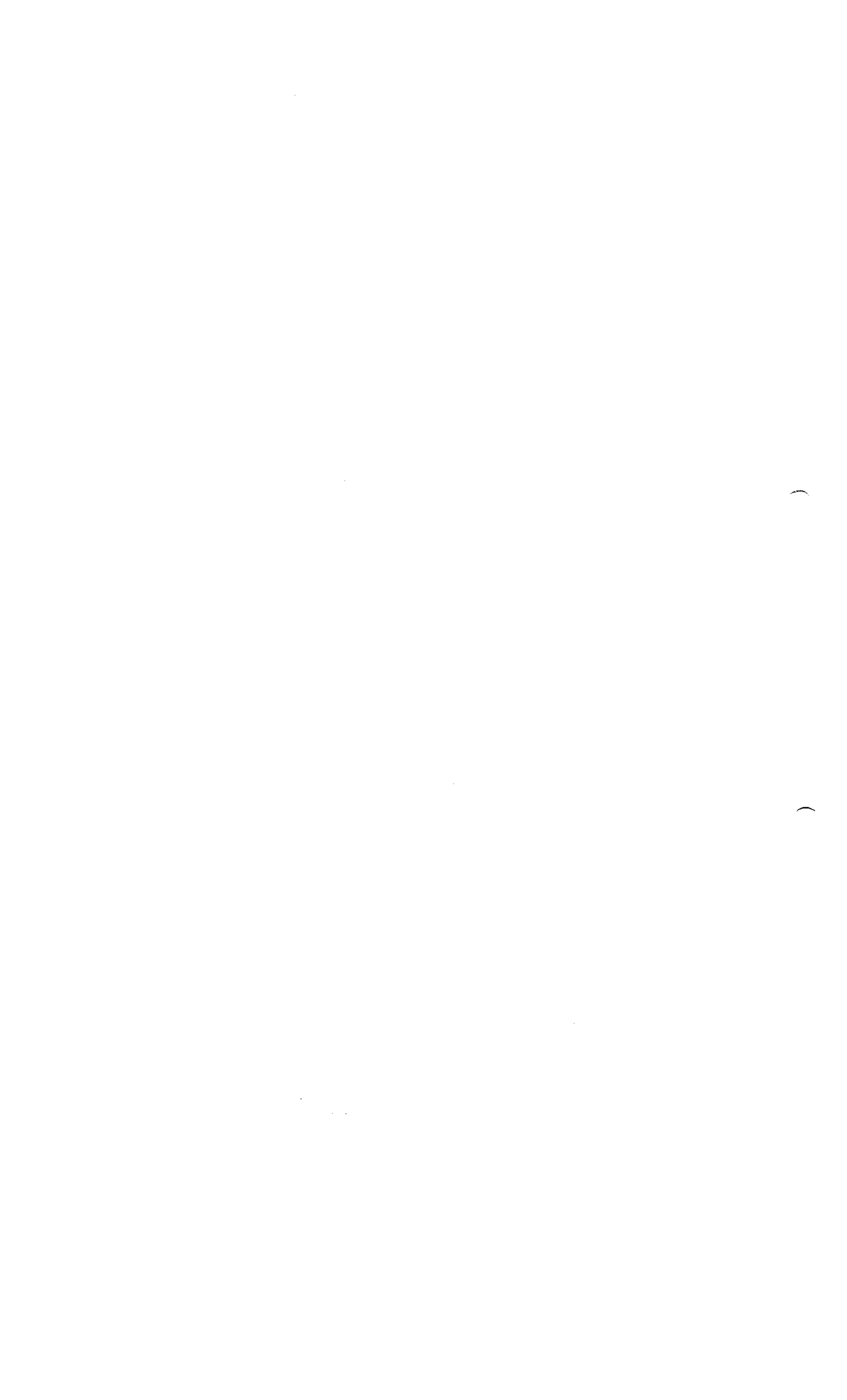
\* Estos lotes no han sido incluidos para el estudio del nivel de adsorción del antígeno de superficie de la hepatitis B, ya que el método analítico utilizado era diferente de los empleados para los lotes de la formulación optimizada.

ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



RA\_0303349





### 3.3 Resultados del estudio de comparabilidad

#### 3.3.1 Resultados del control de calidad

##### 3.3.1.1 Resultados del control de calidad de liberación del PFAG

Los resultados del control de calidad de liberación se comparan entre lotes de la formulación inicial y lotes de la formulación optimizada en la Tabla 14.

- Los datos de control de calidad generados con los lotes de la formulación inicial se consideraron datos de referencia.
- Se calculó un intervalo representativo de los resultados de control de calidad de la formulación inicial considerando los valores máximo y mínimo y la variabilidad de los métodos.
- Se compararon los resultados de control de calidad de los lotes de la formulación optimizada con los intervalos calculados de los datos de referencia. Los datos en negrita no se hallan dentro de los intervalos calculados.

Algunas pruebas se realizaron en cada lote de validación del PFAG, si bien no se mantienen para la liberación del PFAG comercializado. No obstante, estos datos se incluyeron en el estudio de comparabilidad.



**Tabla 14: Comparación de resultados de control de calidad para los lotes de la formulación inicial y de la formulación optimizada**

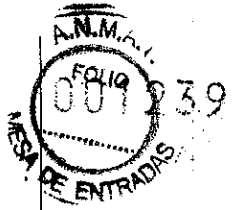
Pruebas	Formulación inicial		Intervalo calculado*	Formulación optimizada		Conclusiones
	Lotes de 50 L			Lotes de 250 L		
	50 L	250 L		50 L	250 L	
Contenido de formaldehído libre (µg/mL)	11,0 10,7 10,3	10,15 8,67 8,95	[8,18-11,80]	2,01 2,25 2,31	3,23 3,34 1,36	Los resultados de la formulación optimizada (en negrita) no se hallan dentro del intervalo calculado. → No comparables.
Medición de osmolaridad (mosmol/kg)	334 335 336	340 334 339	[329-344]	328 335 339	338 338 336	Un valor (en negrita) de la formulación optimizada no se halla dentro del intervalo calculado. → Comparables.
PRP despolimerizado (%)	9,5 8,9 10	8,7 8,7 8,0	[7,0-11,0]	8,8 7,3 57,1	9,1 57,1 7,3	Dos valores (en negrita) de la formulación optimizada se hallan por debajo del límite de cuantificación del método. No es posible concluir si estos valores se hallan o no dentro del intervalo calculado. → Comparables considerando los valores superiores al límite de cuantificación.
Fosfato de polirribosil ribitol (PRP) no adsorbido (µg/mL)	22,6 23 24,4	20,4 19,6 20,6	[18,2-25,8]	25,0 23,2 24,1	22,6 19,9 21,0	Todos los valores de la formulación optimizada se hallan dentro del intervalo calculado. → Comparables.
Potencia diftérica (prueba de desafío en cobayos)	46 46 34	41 77 53	[20-133]	41 57 48	42 57 76	Todos los valores de la formulación optimizada se hallan dentro del intervalo calculado. → Comparables.
Potencia tetánica (prueba de desafío en ratones)	346 772 470	555 516 449	[215-1243]	893 333 551	556 584 705	Todos los valores de la formulación optimizada se hallan dentro del intervalo calculado. → Comparables.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

RA\_0303349

Información confidencial/propietaria  
Página 48 de 57





Pruebas	Formulación inicial		Intervalo calculado*	Formulación optimizada		Conclusiones
	Lotés de 50 L	Lotés de 250 L		Lotés de 50 L	Lotés de 250 L	
Inmunogenicidad contra la tos ferina (PTxd; prueba de inmunogenicidad en ratones)	Títulos de anticuerpos antitoxoide pertúsico (PTxd) para la vacuna (UE/mL)	1603 770 821	[423-2917]	NA†	NA†	Todos los valores de los lotes de 50 L de la formulación optimizada se hallan dentro del intervalo calculado. → Comparables.
	Títulos de anticuerpos antitoxoide pertúsico (PTxd) para la referencia (UE/mL)	1701 1492 1492	[533-3096]	NA†	NA†	
Inmunogenicidad contra la tos ferina (FHA) (prueba de inmunogenicidad en ratones)	Títulos de anticuerpos antihemaglutinina filamentosos (FHA) para la vacuna (UE/mL)	455 183 304	[106-783]	NA†	NA†	Todos los valores de los lotes de 50 L de la formulación optimizada se hallan dentro del intervalo calculado. → Comparables.
	Títulos de anticuerpos antihemaglutinina filamentosos (FHA) para la referencia (UE/mL)	513 215 215	[125-882]	NA†	NA†	
Inmunogenicidad contra <i>Haemophilus</i> †	Título de anticuerpos (UE/mL)	33,4 23,2 38,8	[14,0-91,0]	25,3 15,5 49,5	43,6 51,4 45,8	Todos los valores de la formulación optimizada se hallan dentro del intervalo calculado. → Comparables.
	Proporción del número de ratones que no responden/número de ratones que responden	0/8 0/8 0/8	No se aplica	0/8 0/8 0/7	0/8 0/8 0/8	
Porcentaje de adsorción: toxoide tetánico (%)†		38 39 29	[13-84]	33 50 23	23 33 18	Todos los valores de la formulación optimizada se hallan dentro del intervalo calculado. → Comparables.



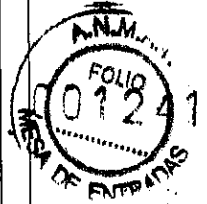
ROXANA MONTMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

RA\_0303349



Pruebas	Formulación inicial		Intervalo calculado*	Formulación optimizada		Conclusiones
	Lotés de 50 L.	Lotés de 250 L.		Lotés de 50 L.	Lotés de 250 L.	
Porcentaje de adsorción: toxoide diftérico (%)	37 37 17	44	[11-59]	51 45 50	46 54 49	Todos los valores de la formulación optimizada se hallan dentro del intervalo calculado. → Comparables.
Contenido de antígeno D (UD/dosis)	28,4	29,1	[24,6-30,6]	28,2	26,9	Todos los valores de la formulación optimizada se hallan dentro del intervalo calculado. → Comparables.
	26,9	25,8		29,5	28,8	
	27,7	26,7		29,0	28,1	
Tipo 2	6,5	6,2	[5,1-7,1]	5,7	5,5	Todos los valores de la formulación optimizada se hallan dentro del intervalo calculado. → Comparables.
	6,4	6,0		5,5	6,0	
	6,2	5,6		6,0	5,8	
Tipo 3	21,5	23,4	[17,6-28,1]	25,6	26,3	Todos los valores de la formulación optimizada se hallan dentro del intervalo calculado. → Comparables.
	23,3	21,2		27,0	25,7	
	26,0	19,0		27,0	24,6	
Porcentaje de adsorción: hepatitis B (%)	NAS	81 85 81	[67-100]	90 95 96	95 97 98	Todos los valores de la formulación optimizada se hallan dentro del intervalo calculado. → Comparables.
Potencia relativa de la hepatitis B <i>in vitro</i> (IVRP)	NAS	1,07 0,87 0,84	[0,72-1,25]	1,16 0,95 0,90	1,22 1,18 1,27	Todos los valores de la formulación optimizada se hallan dentro del intervalo calculado. → Comparables.
Immunogenicidad contra la hepatitis B ( <i>in vivo</i> en ratones)	1,21 1,02 0,94	0,71 1,09 1,10	[0,43-2,01]	1,461 1,013 1,538	1,210 1,164 1,171	Todos los valores de la formulación optimizada se hallan dentro del intervalo calculado. → Comparables.
Actividad de sensibilización a la histamina (HSA)	Cumple Cumple Cumple	Cumple Cumple Cumple	No se aplica	Cumple Cumple Cumple	Cumple Cumple Cumple	→ Comparables.





sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Pruebas	Formulación inicial		Intervalo calculado*	Formulación optimizada		Conclusiones
	Lotes de 50 L	Lotes de 250 L		Lotes de 50 L	Lotes de 250 L	
Irreversibilidad del toxoide pertúsico <sup>†</sup>	Cumple Cumple Cumple	Cumple Cumple Cumple	No se aplica	Cumple Cumple Cumple	Cumple Cumple Cumple	→ Comparables.
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Cumple Cumple Cumple	Cumple Cumple Cumple	No se aplica	Cumple Cumple Cumple	Cumple Cumple Cumple	→ Comparables.
Toxicidad específica <sup>†</sup>	NA <sup>†</sup>		No se aplica	Cumple Cumple Cumple	Cumple Cumple Cumple	→ Comparables.
Aspecto**	Suspensión blanqueza y turbia (para los 3 lotes).	Suspensión blanqueza y turbia (para los 3 lotes).	No se aplica	Suspensión blanqueza y turbia (para los 3 lotes).	Suspensión blanqueza y turbia (para los 3 lotes).	→ Comparables.
Medición del pH**	7,2 7,1 7,3	7,03 7,03 7,01	[6,90-7,3]	7,14 7,12 7,20	7,21 7,11 7,13	Todos los valores de la formulación optimizada se hallan dentro del intervalo calculado. → Comparables.

\* El intervalo se calcula considerando los resultados máximo y mínimo de los lotes de la formulación inicial, teniendo en cuenta la variabilidad de los métodos.

† NA = No se aplica, ya que los resultados se han generado con una nueva referencia.

‡ Aunque estas pruebas no se mantienen para la liberación del producto comercializado, se realizaron en cada lote de validación del PFAG. Por consiguiente, estos datos se incluyeron en el estudio de comparabilidad.

§ NA = No se aplica, ya que los resultados se han generado con un método analítico diferente.

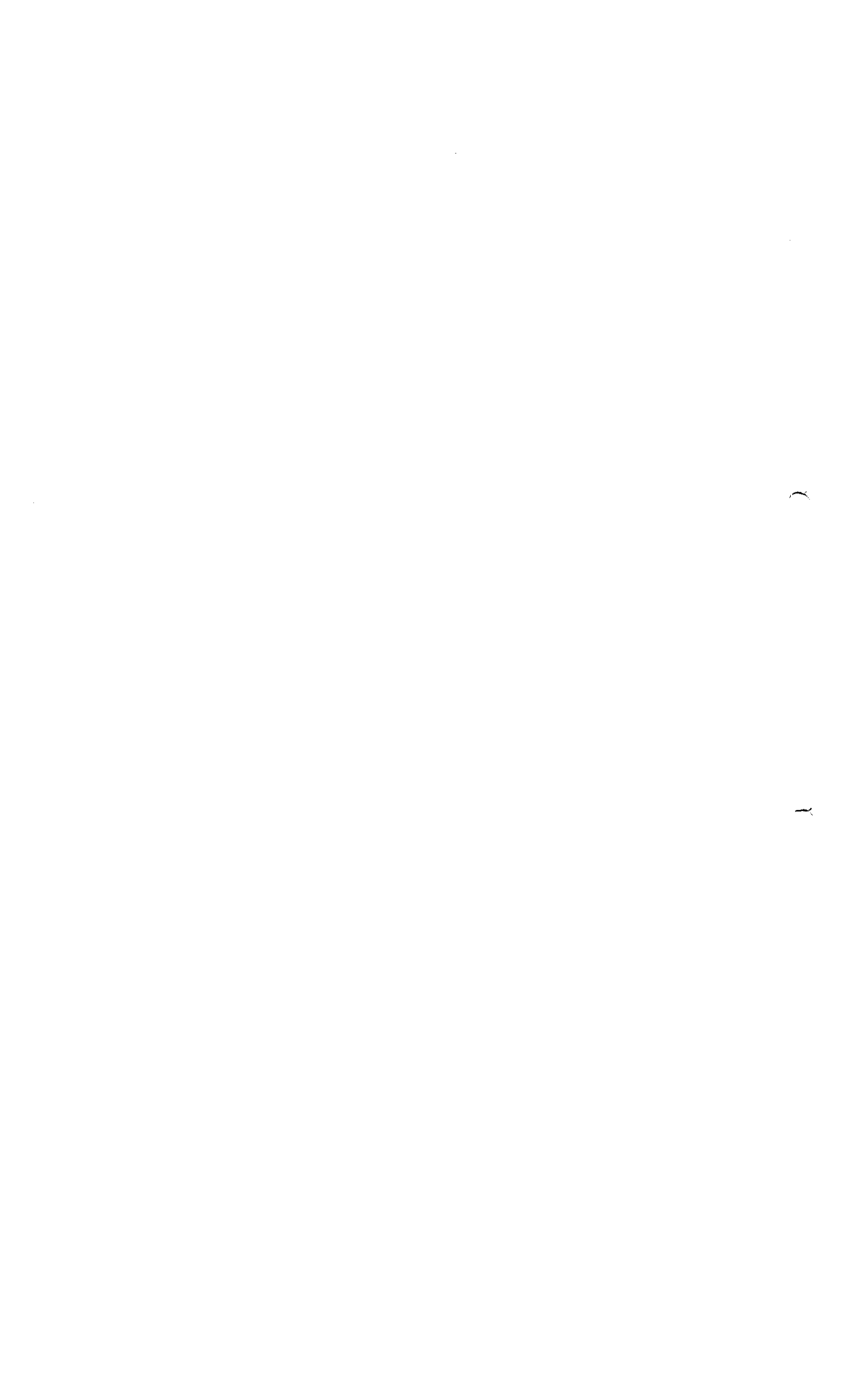
\*\* Aunque el aspecto y el pH se comprobarán en el PL en los controles de calidad de rutina, estas pruebas se realizaron en cada lote de validación del PFAG. Por consiguiente, estos datos se incluyeron en el estudio de comparabilidad.

ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

RA 0903349







### Discusión

Los atributos de calidad de los lotes de la formulación optimizada se hallan dentro del intervalo calculado determinado en la formulación inicial, teniendo en cuenta la variabilidad de los métodos, excepto para las siguientes pruebas:

- Contenido de formaldehído libre.
- Medición de la osmolalidad.
- PRP despolimerizado.

Estos resultados se presentan a continuación.

- **Contenido de formaldehído libre**

Como se presenta en la sección 3.2.P.2.2 Producto medicinal, los aminoácidos esenciales forman parte de la formulación optimizada.

La cantidad de solución de aminoácidos esenciales es significativamente mayor en la formulación optimizada que en la formulación inicial. Esta importante cantidad ocasiona un consumo a lo largo del tiempo del formaldehído libre procedente de los antígenos (reacción química entre la función amino de los aminoácidos y el formaldehído).

Por tanto, el contenido de formaldehído libre es menor en los lotes de la formulación optimizada (1-3 µg/mL en T0) que en los lotes de la formulación inicial (8-10 µg/mL en T0).

Se analizó el impacto de este bajo contenido de formaldehído libre, de modo especial en el toxoide diftérico purificado y en el toxoide tetánico purificado: se llevó a cabo la prueba de toxicidad específica de los componentes de difteria y tétanos en cobayos con los lotes de la formulación optimizada (vea la sección 3.2.P.5.4 Análisis de lote). Estas pruebas cumplieron con los criterios de aceptación.

Quedó demostrado entonces que el bajo contenido de formaldehído libre no da lugar a la reversibilidad de la detoxificación de los toxoides diftérico y tetánico.

Como está relacionada con las mejoras del proceso de formulación, esta diferencia se considera aceptable para este parámetro.

- **Medición de osmolalidad**

El valor obtenido con el primer lote de 50 L de la formulación optimizada se halla fuera del intervalo calculado de los datos de la formulación inicial.

Durante el proceso de elaboración de este lote, se introdujo menos cantidad de hidróxido de sodio para el ajuste del pH; así, el menor valor de la osmolalidad para este lote puede explicarse a raíz de esta menor cantidad de NaOH.

La diferencia entre los valores de osmolalidad no se considera significativa. Por tanto, los lotes de la formulación optimizada y de la formulación inicial se consideran comparables para este parámetro.





- **PRP despolimerizado**

Los resultados del tercer lote de 50 L y del segundo lote de 250 L de la formulación optimizada están por debajo del límite de cuantificación del método ( $\leq 7,1\%$ ). No es posible concluir si estos valores se hallan o no dentro del intervalo calculado (el límite inferior del intervalo es  $7,0\%$ ).

No obstante, otros lotes de la formulación optimizada se hallan dentro del intervalo calculado. Por tanto, considerando los datos obtenidos para el primer y segundo lote de 50 L, los datos obtenidos para el primer y tercer lote de 250 L y los datos de estabilidad (vea el apartado 3.3.2), la comparabilidad queda demostrada.

### 3.3.1.2 Resultados del control de calidad complementario

Se ha llevado a cabo un estudio de caracterización sobre un lote de la formulación inicial y sobre un lote de la formulación optimizada. Este estudio consistió en demostrar la comparabilidad del efecto protector de la vacuna Hexaxim contra la cepa bacteriana, mediante una prueba de desafío intranasal.

La prueba de desafío intranasal evalúa la protección del ratón Balb/c con la vacuna contra una infección pulmonar por *B. pertussis*, tras una instilación intranasal.

Para evaluar la comparabilidad entre la formulación inicial y la formulación optimizada, se vacunó a 2 grupos de ratones con:

- Un lote representativo de la formulación inicial (PL S4107 derivado del PFAG FDNC0007).
- Un lote representativo de la formulación optimizada (PL S4312 derivado del PFAG FDV01398).

Se analizaron también en paralelo sendos lotes comerciales de la vacuna Tetravac (DTacP-IPV) y de la vacuna DTCoq (DTwcP).

Los resultados se presentan en la Figura 5.

