

			vesículas de la membrana externa (OMV) $\leq 0,168$ .
Exactitud	La exactitud del método se considera aceptable si se cumplen los criterios de especificidad, precisión y linealidad (en línea con ICHQ2 (R1) Validación de los procedimientos analíticos: Metodología)	Cumple con los criterios de especificidad, precisión y linealidad	Ver resultados arriba

CV%: Coeficiente porcentual de variación ; OD: Densidad Óptica; OMV: Vesículas de Membrana Externa;

\*CV% máximo entre el criterio de aceptación de validación previo (60%) y el CV% obtenido en la validación previa de 4PL (Logística de 4 Parámetros) (proteína recombinante de fusión NHBA = 62%, proteína recombinante de fusión fHbp= 68%, proteína recombinante NadA = 82%, vesículas de la membrana externa (OMV) = 37%)

**Tabla 39 Resultados de Validación para Potencia Relativa de Dilución Múltiple de OMV-NZ por ELISA**

Parámetros Probados	Descripción de la Valoración	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la Validación
Repetibilidad	Muestras: Se analizaron seis repeticiones de suero de título alto, medio, y bajo que contienen NZ-anticuerpos de OMV en una valoración de ELISA por un único operador. Curva Estándar: se generaron ocho curvas estándar de ocho puntos por dos laboratorios.	Muestras: CV% $\leq 15\%$ Curva Estándar: CV% acumulativo $\leq 15\%$	<ul style="list-style-type: none"> <li>CV% para muestras: 6%, 7%, y 5%, para títulos bajos, medios, y altos, respectivamente</li> <li>CV% acumulativo para Curva Estándar: = 4 %</li> </ul>
Reproducibilidad	La reproducibilidad de la muestra se evaluó por el análisis de los sueros de título alto, medio, y bajo por dos operadores diferentes, durante un periodo de	CV% para resultados combinados para muestra y curva estándar $\leq 20\%$ .	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para la muestra, el valor más alto para CV% combinado fue 19%</li> <li>Para la curva estándar, el CV% combinado fue 20%</li> </ul>

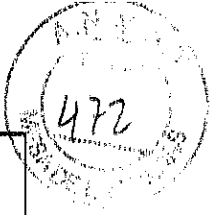
Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncio  
Director Técnico  
MN 14840

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Sergio Imirtzian  
Director Técnico - M.N. 11521  
Apoderado





	tres días, en cada uno de los a dos laboratorios.			
<b>Exactitud</b>	La exactitud se verificó por la titulación de cuatro repeticiones de un estándar de referencia conocido en cuatro concentraciones.	La recuperación porcentual de los títulos debe caer entre 80-120%	La recuperación porcentual osciló de 93,4% a 112,1%	
<b>Especificidad</b>	El parámetro especificidad fue verificado usando sueros de ratones inmunizados con las vacunas monovalentes. Se ensayaron ocho repeticiones de la mezcla de sueros obtenidos de ratones inmunizados en el método de ELISA por un solo operador.	Valores de DO de combinaciones de antígenos heterólogos / anticuerpos <0,4. Valores de DO de combinaciones antígeno homólogos / anticuerpo > 0,4	Valor de OD no específica más alto = 0,168 Valor de OD específica más bajo = 2,497	
<b>Linealidad</b>	La linealidad se evaluó por el uso de ocho repeticiones de la curva del estándar de referencia	El cuadrado de la curva de regresión (r <sup>2</sup> ) es > 0,9	r <sup>2</sup> (promedio) = 0,98	
<b>Rango</b>	El rango se estandarizó con base en los títulos del estándar de referencia, las diluciones de los sueros de prueba, y el diseño del programa		El rango fue 0,932 a 0,029 UE/ml	
<b>Resistencia</b>	La homogeneidad o uniformidad del recubrimiento de la placa se verificó por el recubrimiento de tres placas con antígeno de OMV por un único operador tres días diferentes, y se probó con sueros de título medio o bajo.	CV% < 10% para placas individuales y CV% acumulativo < 15% para uniformidad del recubrimiento	CV% para placas osciló de 5-10%; CV% acumulativo = 7% para título medio CV% para placas osciló de 9-10%; CV% acumulativo = 9% para título bajo	
<b>Estabilidad</b>	Para establecer un tiempo máximo de almacenamiento de placas, se prepararon placas recubiertas y se probaron con sueros de título alto y	Para un tiempo máximo de almacenamiento de placas, títulos entre 80-120%	La actividad porcentual osciló de 90-120% para placas almacenadas hasta 15 días a 2-8°C.	



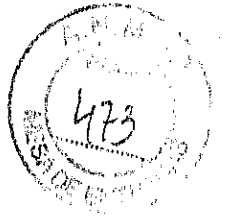


	<p>La estabilidad del suero de título alto se midió luego de múltiples ciclos de congelamiento/descongelamiento.</p>	<p>Para estabilidad de congelamiento/descongelamiento de sueros de referencia y control, los títulos obtenidos no difieren en más que 10% del Tiempo 0</p>	<p>La actividad porcentual más alta y mas baja fue 87,8% y 114,7%; la media global fue 103,0; no se observaron tendencias. Se permiten hasta cuatro ciclos de congelamiento/descongelamiento para material de referencia y sueros de control positivo.</p>
--	--	--	--

CV%: Coeficiente porcentual de variación; TA: Temperatura Ambiente; UE: Unidad de ELISA  
 Se ruega notar que EU es equivalente a MEU (Unidad ELISA de Ratón)

Novartis Argentina S.A.  
 Dr. Lucio Jeroncio  
 Director Técnico  
 MN 14840

*[Signature]*  
 Novartis Argentina S.A.  
 Arm. Sergio Imirtzian  
 Gle. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado





**Tabla 40 Resultados de Validación para Inmunogenicidad de proteína recombinante de fusión NHBA por ELISA**

Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de Validación	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la Validación
Repetibilidad	<p>Estándar de Referencia: Ocho repeticiones de ocho concentraciones diferentes de estándar de referencia se probaron en ELISA por un único operador.</p> <p>Sueros de Control Positivo: Ocho repeticiones de una única dilución de suero de control positivo se probaron en valoración de ELISA por un único operador.</p>	CV% < 15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CV% osciló de 1,6% a 8,5% para el estándar de referencia, en las diluciones probadas</li> <li>• CV% = 3,5% para control positivo, en la dilución probada</li> </ul>
Reproducibilidad	<p>En la Parte 1, la reproducibilidad se evaluó por el análisis del estándar de referencia, por cuadruplicado, por un operador de cada uno de los dos laboratorios diferentes durante tres días. Además, se llevaron a cabo pruebas y se analizaron sobre tres placas diferentes, para cada serie de dilución, en cada día de prueba.</p> <p>En la Parte 2, la reproducibilidad se evaluó por el análisis del suero de control positivo en una única dilución, por cuadruplicado, por un operador de cada uno de los dos laboratorios diferentes durante tres días. Además, se llevaron a cabo pruebas y se analizaron sobre tres placas diferentes, para cada serie de dilución, en cada día de prueba.</p>	CV% para resultados combinados < 20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para el estándar de referencia, el valor más alto para CV% combinado fue 17,5 %</li> <li>• Para el control positivo, el CV% combinado fue 10,6 %</li> </ul>
Exactitud	La exactitud se verificó por la titulación de cuatro repeticiones del estándar de referencia en cuatro concentraciones.	La recuperación porcentual de los títulos debe caer entre 80-	La recuperación porcentual osciló de 96,1 a 107,5%

Novartis Argentina S.A.  
 Dr. Lucio Jeronico  
 Director Técnico  
 MN 14840

Novartis Argentina S.A.  
 Dr. Sergio Imirtzian  
 Director Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado

