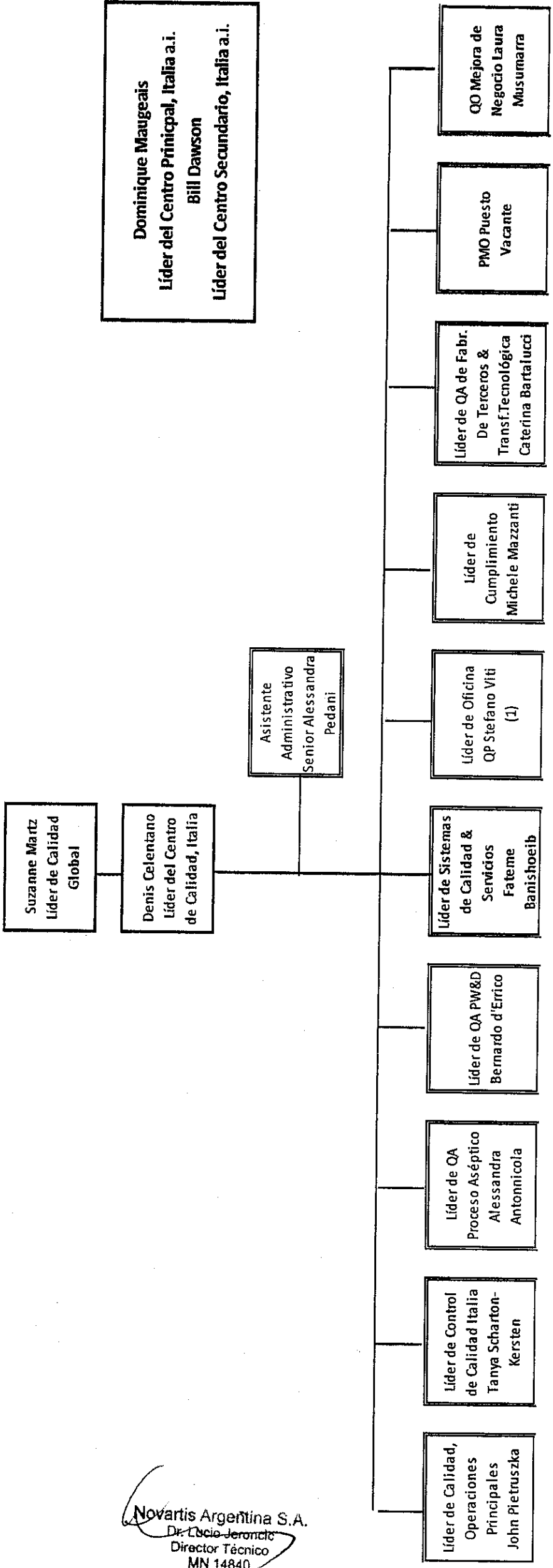
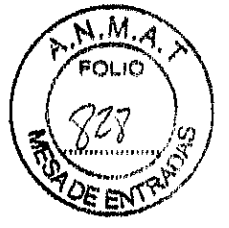


Calidad Italia

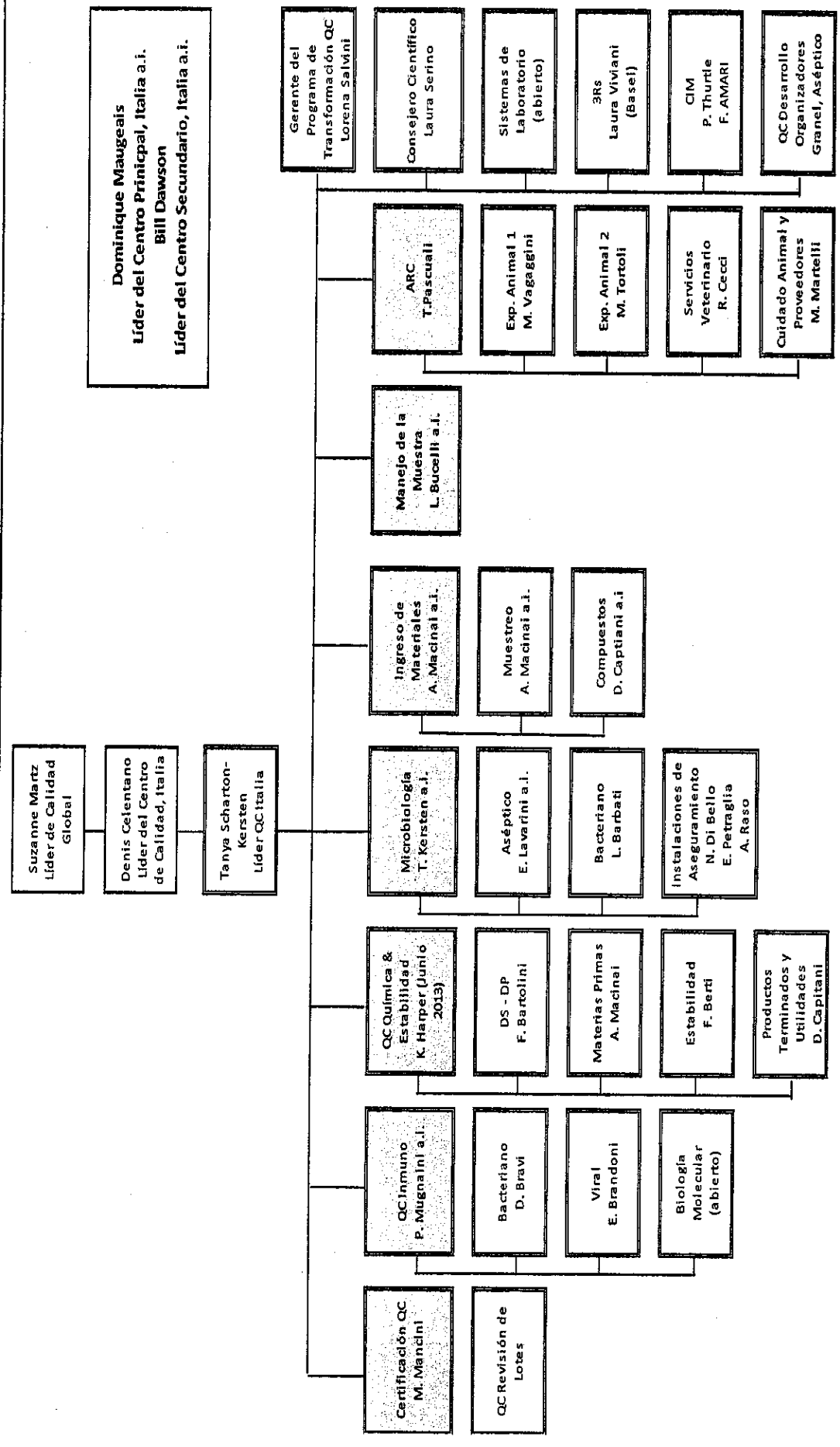


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imizian
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



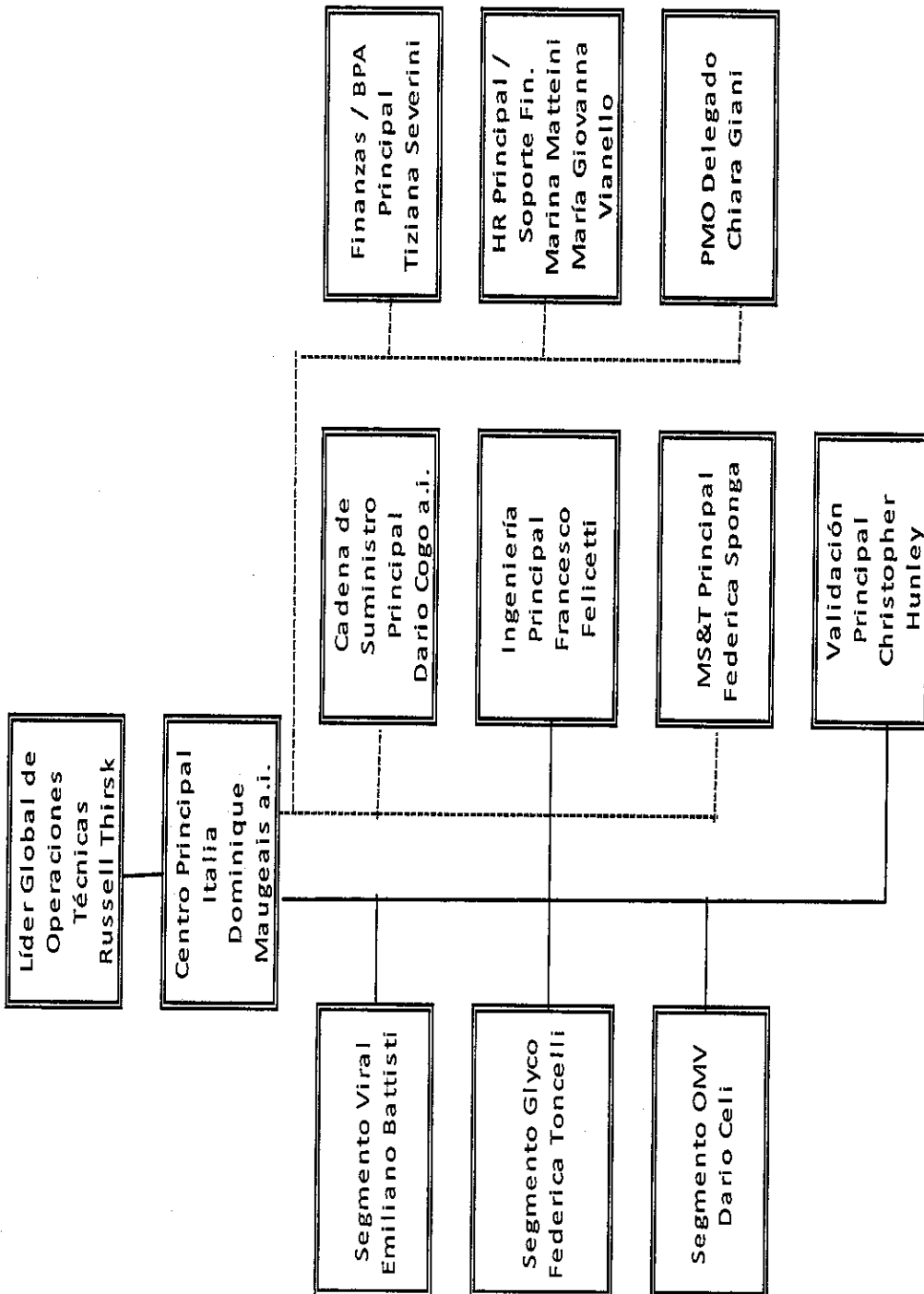
Control de Calidad Italia



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

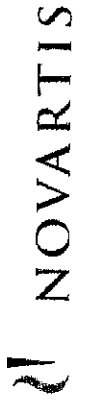
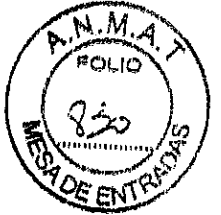
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtziar
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Organigrama de Operaciones Técnicas Principales Italia

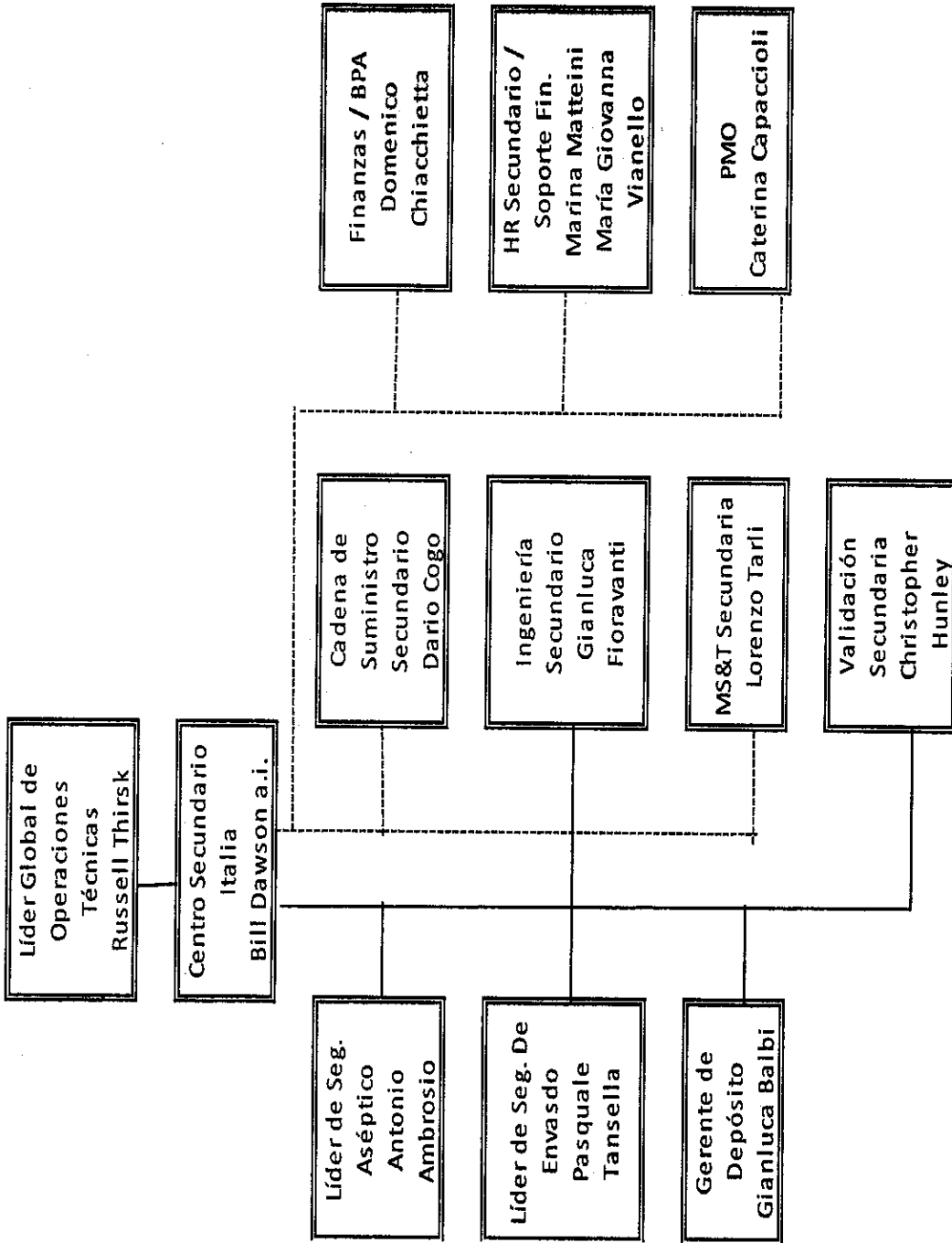


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Wirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico / M.N. 11521
Apoderado

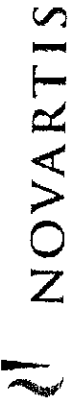


Organigrama de Operaciones Técnicas Secundarias Italia

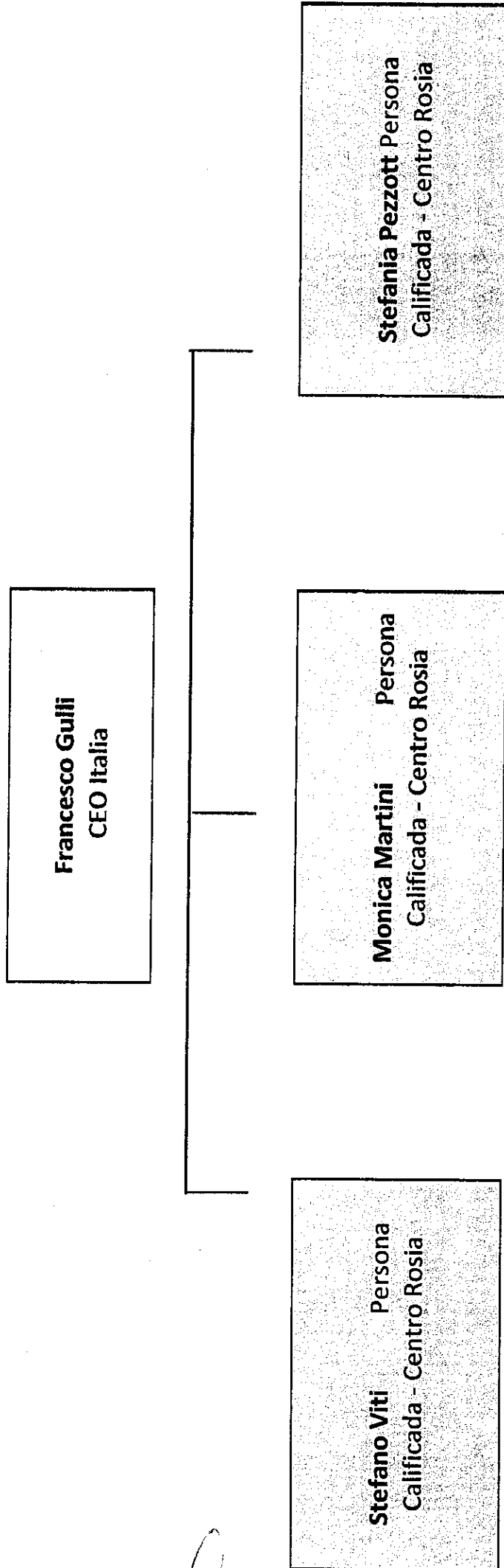


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jarónic
Director Técnico
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imrtzian
Gte. de Asesoría Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

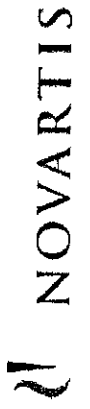
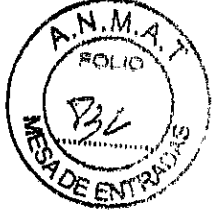


Personas Calificadas – Centro Rosia



Novartis Argentina
Dr. Lucio Jeroncic
Director Técnico
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imigizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Personal

Centro Sandoz (Kundl)

Las estructuras generales del centro de Fabricación de Biofarmacéuticos Sandoz Kundl (BMK) se se muestran en los organigramas adjuntos a continuación.

Los organigramas actuales para todos los niveles organizacionales y gerenciales se encuentran disponibles en el "Sistema Intranet" de la compañía.

Empleados del Centro de Fabricación de Biofarmacéuticos Kundl (BMK):

Gerenciamiento de Calidad	~ 50 empleados
Producción	~ 176 empleados
Control de Calidad	~ 55 empleados
Almacenamiento y Distribución	~ 19 empleados

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

Novartis Argentina S.A.
Farrn. Sergio Imiltzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



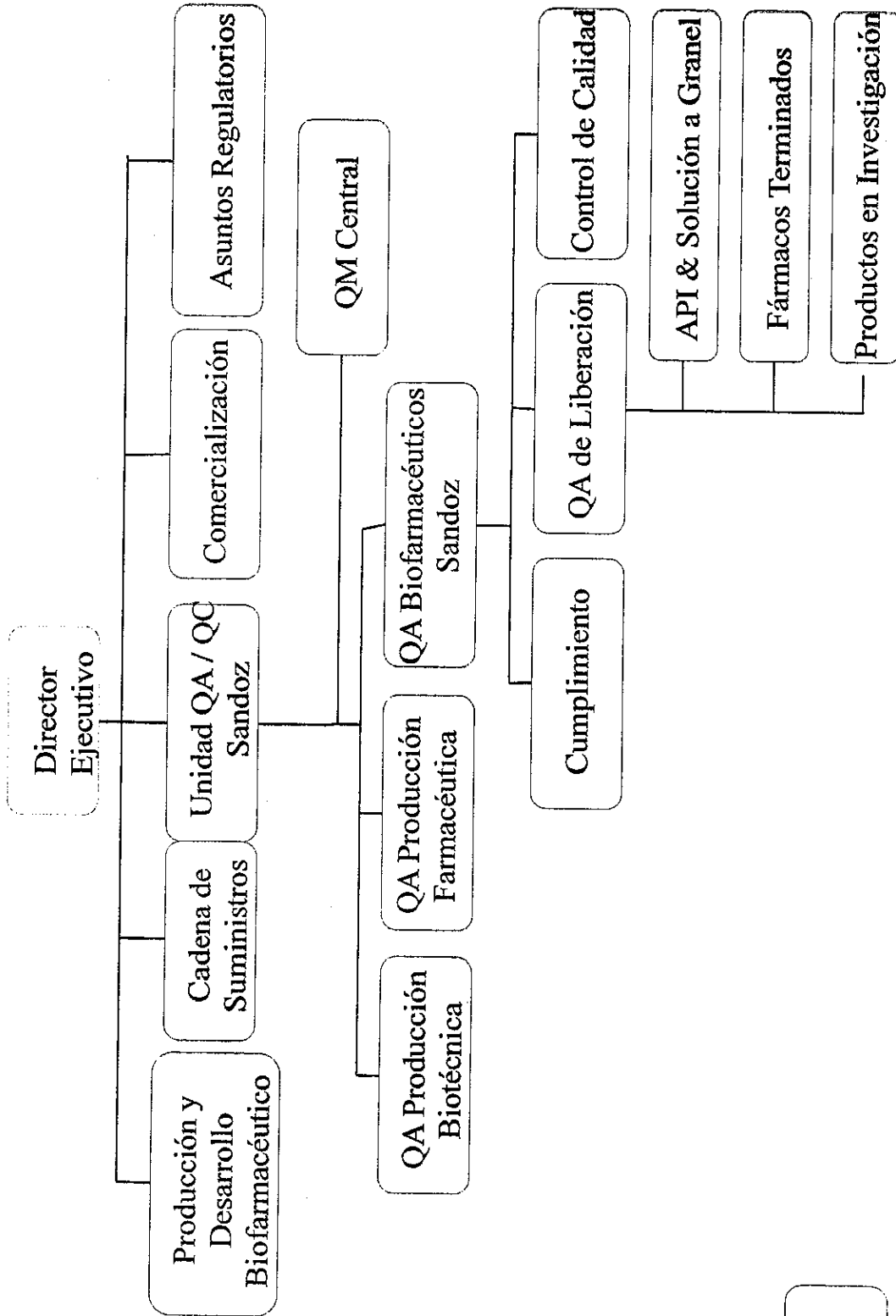
ARCHIVO MAESTRO DEL CENTRO

Confidential

No.: SMF 48.350
Edición: 3.0

Sandoz Fabricación de Biofarmacéuticos Kundl (BMK)

Estructura funcional de Sandoz GmbH mostrando la posición de Sandoz Biopharmaceuticals (BP) Kundl (Producción y Desarrollo) y QA/QC BP Kundl:



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

Novartis Argentina S.A.
Fam. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Área relevante
De este SMF





SANDOZ

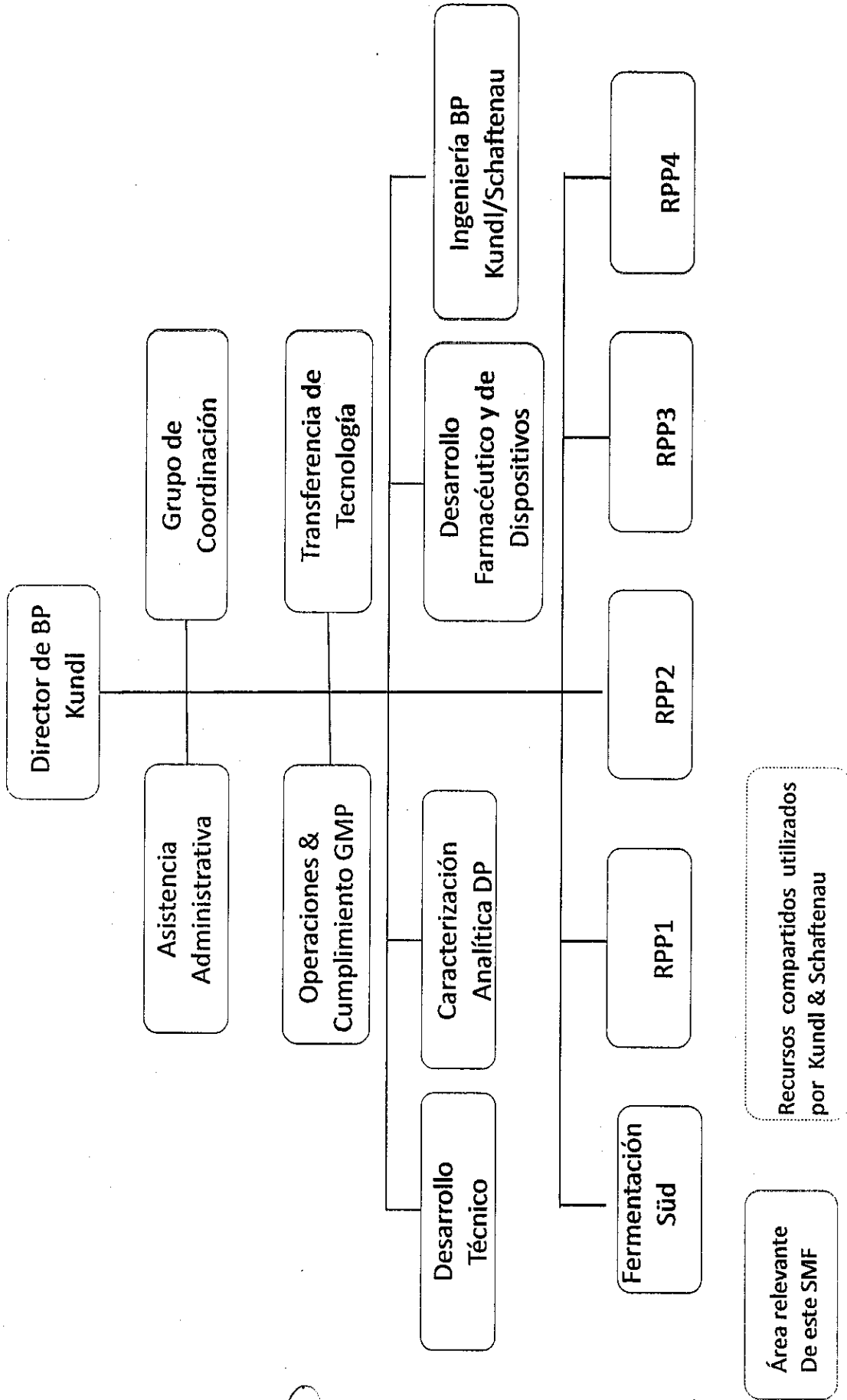
ARCHIVO MAESTRO DEL CENTRO

Confidential

No.: SMF 48.350
Edición: 3.0



Estructura funcional de Sandoz GmbH mostrando BP Kundl:



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

Novartis Argentina S.A.
Ej. Sr. Sergio Imrtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

INFORMACION PRECLINICA

1. Resumen de la estrategia de evaluación pre clínica

La formulación clínica de Bexsero (vacuna Meningocócica Multicomponente del grupo B), que es el objeto de esta solicitud, es una mezcla de dos antígenos de fusión de proteína-proteína (287-953) y (936-741), un único antígeno (961c), OMV (vesículas de membrana externa) NZ preparadas a partir de *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) Nueva Zelanda serogrupo B cepa NZ98/254, y adyuvante hidróxido de aluminio [Al(OH)₃].

Una dosis clínica única de Bexsero se administra como una inyección intramuscular de de 0,5 ml que consiste de 50 µg de cada uno de proteína recombinante de fusión NHBA (rp287-953), proteína recombinante de fusión fHbp (rp936-741), y proteína recombinante NadA (rp961c); 25 µg de Vesículas de la membrana externa (OMV) NZ; y 1,5 mg de Al(OH)₃.

Dependiendo de la edad de la persona vacunada, el régimen de dosificación clínica previsto para Bexsero es de dos a cuatro dosis intramusculares administradas a intervalos no inferiores a mensuales.

El programa no clínico fue diseñado sobre la base de requisitos regulatorios globales apropiados para el ensayo no clínico de vacunas y adyuvantes:

- CPMP/SWP/465/95: Nota de orientación sobre ensayos farmacológicos y toxicológicos no clínicos de vacunas
- Informe Técnico de la OMS N° 927.2005: Directriz de la OMS sobre la evaluación no clínica de vacunas
- CHMP/VEG/134716/2004: Directriz sobre adyuvantes en vacunas para uso humano

En cumplimiento de las diferentes directrices aplicables, los estudios no clínicos que se han realizado con la vacuna Meningocócica Multicomponente del grupo B incluyen las pruebas requeridas de liberación *in vivo*, estudios de inmunogenicidad (ratones, cobayos y macacos rhesus), demostración de protección pasiva (ratas lactantes) y pruebas GLP (Buenas Prácticas de Laboratorio) de toxicidad de dosis repetidas y reproductiva y para el desarrollo peri/postnatal (conejos). Los estudios de apoyo incluyen estudios *in vitro* realizados para explorar las propiedades biológicas de los antígenos y las OMV, estudios de toxicidad de dosis únicas y repetidas en conejo con una primera vacuna candidata con adyuvante de alumbre que contiene antígeno 287, OMV derivadas de la cepa H44/76 noruega serogrupo B, y un estudio de toxicidad reproductiva y para el desarrollo perinatal en conejos con MeNZB™, que contiene las mismas OMV que la vacuna Meningocócica Multicomponente del grupo B. Debido a que la vacuna Meningocócica Multicomponente del grupo B es una vacuna preventiva, y el hidróxido de aluminio es un adyuvante utilizado de forma rutinaria con un historial de seguridad bien establecido, varios de los tipos estándar de los estudios realizados para medicamentos o para productos biológicos terapéuticos no eran pertinentes, por lo que no se realizaron. Se llevaron a cabo estudios de farmacodinamia secundaria, farmacología de seguridad, farmacocinética o toxicocinética,

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico, M.A. 11521
Apoderado

interacciones farmacodinámicas entre medicamentos, fertilidad masculina, toxicidad juvenil, inmunotoxicidad, toxicidad mecanicista, dependencia, estudios sobre metabolitos e impurezas, estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad. Se evaluó la tolerancia local durante el estudio de toxicidad de dosis repetidas (Directriz de la OMS sobre ensayos no clínicos de vacunas; CPMP/SWP/465/95).


Las secuencias para estos antígenos se obtuvieron a partir de tres cepas de *N. meningitidis* serogrupo B. El antígeno 287 se obtuvo de la cepa NZ98/254, los antígenos 953, 936 y 961c se obtuvieron de la cepa 2996, y el antígeno 741 se obtuvo de la cepa MC58. El componente Vesículas de la membrana externa (OMV) es una suspensión que consiste en pequeñas vesículas membranosas esféricas en las que la composición antigénica nativa, compleja, de la superficie celular subcapsular de la cepa NZ98/254 de *N. meningitidis* serogrupo B (B:4:P1.7-2,4) está altamente conservada. Como resultado, las OMV contienen las proteínas más abundantes de la membrana externa (PorA y PorB son los componentes principales), algunas proteínas de menor importancia y pequeñas cantidades de lipopolisacárido (LPS).

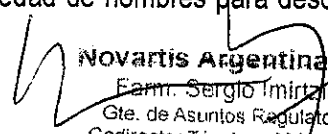
La secuenciación del genoma de una cepa virulenta del serogrupo B de *N. meningitidis* (MC58) ofreció una oportunidad única para descubrir nuevas vacunas candidatas (Pizza 2000). Una vacuna recombinante MenB+OMV anterior incluía la nueva proteína rMenB 287 (Welsch 2003); esta fue formulada con y sin OMV derivada de la cepa H44/76 noruega de *N. meningitidis*. Se encontró que esta vacuna era segura en estudios clínicos en voluntarios adultos sanos; sin embargo, la respuesta inmunológica a diferentes cepas de MenB necesitaba ser ampliada (Comanducci 2004, Litt 2004).

Para ampliar la inmunogenicidad/protección cruzada entre cepas más allá de 287 y los antígenos contenidos en las OMV, se han desarrollado otros candidatos de antígenos proteicos recombinantes, 741 y 961c (Capecchi 2005, Comanducci 2002, Comanducci 2004, Giuliani 2005, Litt 2004, Masignani 2003, Welsch 2004) e incluido en formulaciones de vacunas en investigación subsiguientes. En un esfuerzo para aumentar aún más la inmunogenicidad y la amplitud de la cobertura con los antígenos 741 y 287, estas proteínas se fusionaron a las proteínas accesorias de *N. meningitidis* 936 y 953, respectivamente. Los antígenos de fusión resultantes se denominan 936-741 (proteína recombinante de fusión fHbp) y 287-953 (proteína recombinante de fusión NHBA).

Novartis Vaccines and Diagnostics también desarrolló una formulación de vacuna con OMV específicas para las cepas (MeNZB™) en respuesta a una epidemia de enfermedad por MenB en Nueva Zelanda. MeNZB™ fue inmunogénica y segura en ensayos clínicos y en la campaña de vacunación en Nueva Zelanda. La protección después de la vacunación con MeNZB™ ha sido confirmada retrospectivamente en seres humanos después de extensos programas de vacunación durante los brotes de infección por meningitis B en la población de Nueva Zelanda. Por lo tanto, Bexsero se ha formulado con las mismas OMV que en MeNZB®.

Como se describió anteriormente, durante la investigación y el desarrollo de la vacuna, las formulaciones han cambiado y la nomenclatura ha evolucionado. En los estudios de farmacología y farmacocinética métodos descritos aquí, se han utilizado una variedad de nombres para describir las


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


Novartis Argentina S.A.
Eamir Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

diferentes formulaciones de vacunas de rMenB que han sido evaluadas durante el desarrollo de Bexsero. Estos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 Formulaciones de vacunas relevantes y nomenclatura utilizada en el programa de ensayo pre clínico

Vacuna	Composición	Otros nombres usados durante la investigación y el desarrollo	Estudio de Toxicología Nº
Bexsero, Vacuna Meningocócica Multicomponente del grupo B (rMenB+OMV NZ)	dosis de 0,5 ml: 50 µg de cada proteína recombinante (r) de fusión fHbp (936-74), de fusión NHBA (287-953), NadA (961c) + 25 µg de vesículas de la membrana externa (OMV) NZ con 1,5 mg de Al(OH) ₃	<ul style="list-style-type: none"> • rMenB+OMV-NZ • 287-953+936-741+961c+ OMV NZ (OMV cepa NZ98/254) • 1× rMenB+OMV NZ • rMenB/OMV NZ 	UBA00041 y UBA00044 1228-102 UBA00041 UBA00041 y UBA00044
MenB+OMV NW	dosis de 0,5 ml: 936-741, 287-953, 961c 50 µg de cada proteína + 25 µg de OMV NW con 1,5 mg de Al(OH) ₃	<ul style="list-style-type: none"> • 287-953+936-741+961c+ OMV NW • OMV cepa H44/76 	1228-102 1228-102
MenB	0,5 ml: 936-741, 287-953, 961c 50 µg de cada proteína con 1,5 mg de Al(OH) ₃	<ul style="list-style-type: none"> • 287-953+936-741+961c • MenB (1× MenB) 	1228-102 1228-102 y UBA00041
2× MenB	1 ml: 100 µg de cada uno de 287-953, 961c, 936-741 con 3 mg de Al(OH) ₃	<ul style="list-style-type: none"> • 2× Proteína (Dos dosis de 1× MenB) 	1228-102 y UBA00041
2× MenB+OMV NW	1 ml: 100 µg de cada uno de 287-953, 961c, 936-741 + 25 µg de OMV cepa	<ul style="list-style-type: none"> • 2× Proteína + 1× OMV NW (Dos dosis de 0,5 ml/cada una de 1× 	1228-102

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

Novartis Argentina S.A.
Fam. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Vacuna	Composición	Otros nombres usados durante la Investigación y el desarrollo	Estudio de Toxicología N°
	H44/76 con 3 mg Al(OH) ₃	MenB + 1 dosis de 1× OMV NW)	
2× MenB+OMV NZ	1 ml: 100 µg de cada uno de 287-953, 961c, 936-741 + 50 µg de OMV NZ con 3 mg de Al(OH) ₃	• 2× rMenB+OMV NZ (Dos dosis de 0,5 ml/cada uno de 1× MenB + 1× OMV NZ)	UBA00041

NW: Cepa Noruega; NZ: Cepa Nueva Zelanda.

Estudios no GLP en ratones, cobayos y monos han confirmado la inmunogenicidad de Bexsero después de la administración de tres inyecciones intraperitoneales (ratones) o cuatro inyecciones subcutáneas (cobayos) o 3 inyecciones intramusculares en monos (Proyecto CNPRC N° MEN12). En todas las especies se observaron títulos de anticuerpos séricos contra los antígenos proteicos de rMenB y/o OMV NZ y actividad bactericida en suero (SBA) contra las cepas del serogrupo B de *N. meningitidis*. La presencia de anticuerpos séricos contra los antígenos de la vacuna confirma la exposición a la misma mientras que la inducción de la SBA proporciona una indicación de su funcionalidad. En seres humanos, la SBA se ha establecido como un correlato clínico de protección para las vacunas basadas en polisacáridos meningocócicos (Capecchi 2005, Comanducci 2002, Comanducci 2004, Giuliani 2005, Litt 2004, Massignani 2003, Welsch 2004) y para las vacunas meningocócicas del serogrupo B (Andrews 2003, Goldschneider 1969, VRBPAC 1999, WHO 1976). Además de los estudios de inmunogenicidad no GLP en ratones, cobayos, y primates no humanos, también se evaluó la inmunogenicidad en el contexto de estudios de toxicología GLP realizados en conejos (descritos a continuación). Los ensayos de ELISA y SBA (no GLP) demostraron que Bexsero era inmunogénico y que el conejo era una especie toxicológica apropiada que tiene una respuesta inmunológica cualitativamente similar a la esperada en los seres humanos (Estudio N° 1228-102). La inmunogenicidad se demostró también en conejas y pruebas de mezclas de suero fetal y sueros individuales de conejos jóvenes mostraron que los anticuerpos maternos se transfirieron a través de la placenta y persistieron hasta el día 29 de lactancia (Estudio N° UBA00041 y Estudio N° UBA00044). Además, estudios no GLP, en los que se utilizó el modelo de protección pasiva de ratas lactantes, han demostrado la capacidad de los antisueros de ratón contra los antígenos proteicos de rMenB para conferir protección contra la bacteremia causada por varias cepas del serogrupo B de *N. meningitidis*, (Andrews 2003, Goldschneider 1969, VRBPAC 1999, WHO 1976). Acumulativamente, estos datos apoyan la inmunogenicidad y la eficacia de las vacunas de rMenB en numerosas especies.

El programa de pruebas de toxicología para Bexsero incluyó un estudio GLP de dosis única (Estudio N° 1228-102) y de dosis repetidas (Estudio N° 1228-102), así como estudios de toxicidad reproductiva

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

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

