



6. Actividades en Argentina

Farmacovigilancia

- Reportes expeditivos
- Presentación de reportes de seguridad en forma periódica

Estudios clínicos

No hay estudios ongoing con Bexsero.

Prospecto Local Adjunto/Material Educativo

El Prospecto Local Adjunto y el material educativo están actualizados con los riesgos/cuestiones de seguridad según lo establecido en el Plan de Gestión de Riesgo Global.

7. PSUR

7.1 N/A

8. Anexos

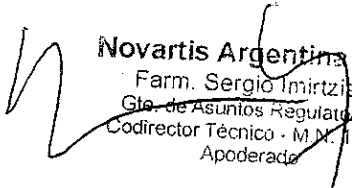
8.1 Cuestionarios/Listados de valoración

NA

8.b Prospecto vigente (CDS)

8.c CD conteniendo el Plan de Gestión de Riesgo Completo, resumen en español y prospecto vigente


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

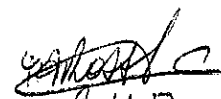

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

I. N. A. M. E.
MESA DE ENTRADAS
06 ENE 2014
ENTRADA - SALIDA

INFORME TECNICO- EVALUADOR

Evaluada la documentación presentada en el expediente de la referencia se solicita la siguiente información:

- .- **Controles durante proceso:** Informe de validación de inactivación de *Neisseria meningitidis*
- .- **Procedimientos analíticos:** Falta descripción detallada que incluya fundamento, criterios de aceptación y análisis estadístico (de ser necesario) para los siguientes ensayos sobre producto terminado: Tasa de adsorción, Identidad de antígenos, Potencia relativa de dilución múltiple para OMV, Potencia relativa de dilución múltiple de rp_CD1.
- .- **Material de Referencia para la Determinación de Inmunogenicidad en PT por ELISA:** Falta Informe estudio de calificación del lote 112801 frente al lote 101601 (calificado en estudios clínicos)
- .- **Modelo de Certificado analítico de principios activos.**


Kathrin.

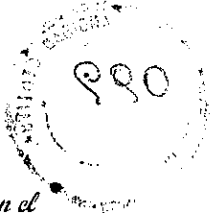
COORDINACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
09 de abril de 2014

A COORDINACIÓN PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Bioq. Patricia APREA

Se remite expediente de la referencia a los efectos que
estime corresponder.


Roth R.

SERVICIO INMUNOLOGÍA APLICADA
09 de abril de 2014



2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el
Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
A. N. M. A. T.

Ref: NOVARTIS Argentina S.A
Expediente : 1-47- 020525-13-6

INFORME

De acuerdo en lo observado en el expediente de referencia, de la firma NOVARTIS Argentina S.A, en relación a la vacuna, Vacuna Meningocócica Multicomponente del Grupo B (Recombinante, adsorbida) , **BEXSERO**, se considera apropiado realizar Corte de plazo para cumplimentar con los requerimientos necesarios para su aprobación

INAME
Buenos Aires 30 de Junio de 2014


DRA. MARIANA VILLA
Dirección de Evaluación de Medicamentos
A. N. M. A. T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

Ref. Expt. N°: 1-47-20525-13-6

A: MESA DE ENTRADA INAME

Cítese a la firma recurrente a efectos de notificar que a fin de dar curso a las presentes actuaciones, se informa que:

Se solicita presentar,

- Controles durante el proceso: informe de validación de inactivación de Neisseria Meningitidis.
- Procedimientos analíticos: falta descripción detallada que incluya fundamento, criterios de aceptación y análisis estadístico (de ser necesario) para los siguientes ensayos sobre el producto terminado: tasa de absorción, identidad de antígenos, Potencia relativa de dilución múltiple para OMV, Potencia relativa de dilución múltiple de rp_CD1.
- Material de referencia para la determinación de Inmunogenicidad en PT por ELISA: falta informe estudio de calificación del lote 112801 frente al lote 101601 (certificado en estudios clínicos)
- Modelo de certificado analítico de principios activos.
- En cuanto a la valoración del título de anticuerpos post-vacunación, se solicita aclarar cuanto tiempo después de la última dosis se realizaron los dopajes para valorar títulos de Anticuerpos por ELISA.
- Solicitamos informe cuanto tiempo continuaron dosando el valor de Anticuerpos (> 1,5) para valorar la memoria inmunológica de la vacuna.
- Aclare si fueron realizados estudios funcionales en estos Anticuerpos, teniendo en cuenta la complicación de esta bacteria, para valorar la afinidad con la Neisseria Meningitidis.
- Especifique en el grupo de adultos que población involucraron (edad y número de pacientes) en los estudios clínicos realizados y si había población de riesgo dentro de este grupo.

Resérvese por un plazo de 60 (sesenta) días a fin de cumplimentar lo solicitado bajo apercibimiento de caducidad y archivo de las actuaciones, según el artículo 1° inciso e) apartado 9 de la Ley 19549.

[Firma]
DIRECCION NACIONAL INAME
Buenos Aires de julio de 2014
SECRETARIA - DIRECCION
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
I.N.A.M.E. - 3 JUL 2014

[Firma]
Farm. Rodolfo H. Mucchetto
Director Nacional
Instituto Nacional de Medicamentos

Comparece la/los persona Sauces David

A efectos de ratificar el del y el/los ... lo de ... cantidad los ...

ratificados para ...

Firma del interesado Sauces 8/7/14

DNI del interesado 22965224

En la fecha se agrega el presente Expte. N° 107 20825/136

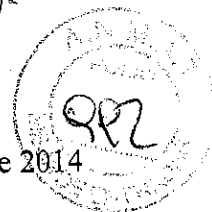
con 091 fojas, la fecha 19/08 que consta de 165 fojas

pasando a componer el/los ... 992-1156

EN A D E ...

Buenos Aires 22/09/14 Firma del Agente Mue

19 de Septiembre de 2014



ANMAT
Sr. Director
Dr. Carlos Chiale
S / D

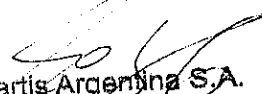
Ref.: Nota para agregar al Expte. N° 1-47-20525-13-6
REGISTRO DE VACUNAS - 1.2. VAC - Bexsero

De nuestra consideración:

Novartis Argentina S.A., con domicilio legal en Ramallo 1851 (C1429DUC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, inscripta en el Registro Nacional con certificado habilitante N° 7209, se dirige al Sr. Director de la ANMAT con el objeto de responder la requisitoria al expediente de la referencia.

A tal efecto se adjuntan a la presente:

- Informe de Validación de Inactivación de *Nisseria meningitidis* (reporte en Inglés y Español)
- Fundamento, Criterios de aceptación y Análisis estadístico (cuando corresponde) para los siguientes ensayos del producto terminado: Tasa de Absorción, Identidad de Antígenos, Potencia Relativa de dilución múltiple para OMV, Potencia Relativa de dilución múltiple de rp_CD1.
- Informe de estudio de calificación del lote 112801 frente al lote 101601 del material de referencia para la determinación de Inmunogenicidad en el Prod. Terminado. (reportes en Inglés y Español)
- Certificados Analíticos de los principios activos.
- Valoración del título de anticuerpos post-vacunación: Aclaración sobre cuánto tiempo en que se realizaron los dosajes para valorar los títulos de Anticuerpos por ELISA después de la última dosis.
- Información sobre cuánto tiempo se continuaron dosando el valor de Anticuerpos (>1.5) para valorar la memoria inmunológica de la vacuna.
- Aclaración en cuanto a la realización de estudios funcionales en estos Anticuerpos, teniendo en cuenta la complicación de esta bacteria, para valorar la afinidad con la *Nisseria meningitidis*.
- Especificación en el grupo de adultos sobre qué población se involucró (edad y número de sujetos) se involucraron en los estudios clínicos realizados y si había población de riesgo dentro de este grupo.


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


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

En la fecha se agotaron los presentada Nota N° 9/68
por monto de 165 al Expte. N° 197-20525/15-6
C.M. S. E. Maza de Estradas
Apoderado *Molina* Firma del Apoderado *Maza*

Por otra parte, informamos que:

- El Plan de Gestión de Riesgo fue evaluado por el Dpto. de Farmacovigilancia de ANMAT y como resultado de la evaluación, se ha incorporado el siguiente texto en el prospecto:

'Nombre del producto' cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos (conjunto de actividades en Farmacovigilancia) cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los vacunados, cuando se utiliza de acuerdo a las condiciones de uso recomendadas.

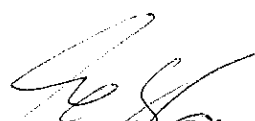
Se adjuntan a la presente:

- Copia del informe emitido por el Dpto. de Farmacovigilancia.
 - Correspondencia donde se acuerda el texto final.
 - Nuevo Prospecto con el texto agregado resaltado
 - Nuevo Prospecto con el texto agregado por Triplicado
- Se ha enmendado el ítem 3.9 *Contenido por unidad de venta*.


Con tal motivo, se adjunta la nueva foja correspondiente del formulario REM.

- Novartis presentó la solicitud ante la FDA para Bexsero para ayudar a proteger a adolescentes y adultos jóvenes de los Estados Unidos.
- La solicitud fue presentada luego de la designación de *'Breakthrough Therapy'* en Abril de 2014, resaltando la necesidad insatisfecha de una vacuna para el serogrupo B en los Estados Unidos.
- La meningitis B es una enfermedad rara y agresiva que puede causar, dentro de las 24 horas de inicio, la muerte o discapacidades graves permanentes; y con frecuencia se presenta con síntomas iniciales similares a la gripe.
- Bexsero, aprobada en 34 países, fue recientemente suministrada en universidades de los Estados Unidos bajo una designación de Nuevo Producto de Investigación en respuesta a los brotes.

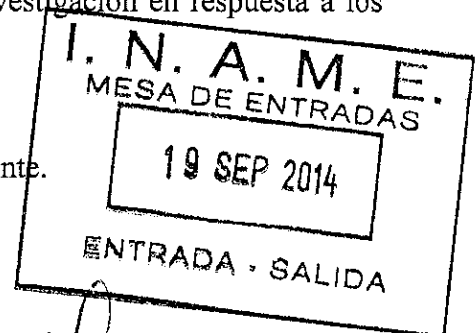
Sin otro particular, quedamos a disposición y saludamos atentamente.

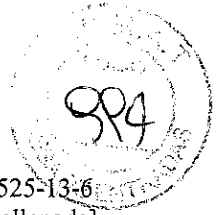


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



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



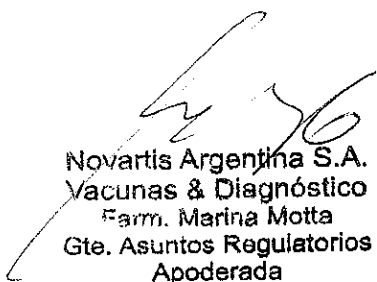


Pregunta 1

Proporcionar el informe de validación de la inactivación de Neisseria meningitidis.

Respuesta de Novartis

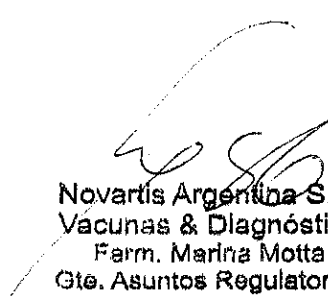
Sírvase encontrar anexo el informe de validación de la etapa de inactivación de *Neisseria meningitidis*, realizada durante el proceso de elaboración de Vesículas de membrana externa (OMV) (Anexo 01-01). Además de la etapa del proceso de concentración e inactivación, el informe contiene también dos estudios adicionales en relación a la cinética de inactivación, a fin de confirmar que la inactivación de *Neisseria meningitidis* serogrupo B en el proceso de elaboración a escala completa se produce de una forma robusta y reproducible.


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

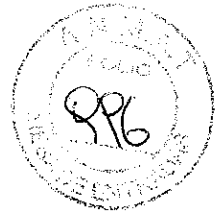

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840



Anexo 01-01


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marlina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


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



Technical Report / Risk Assessment

Documento N°: 320441-01

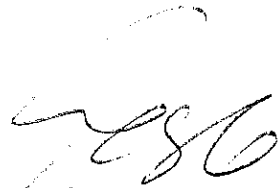
Document N°

Titolo / title: Summary report for inactivation studies performed for OMV manufacturing process

Riferimento DMW ID 66549147
reference DMW ID

Sostituisce revisione Non applicabile
replace revision

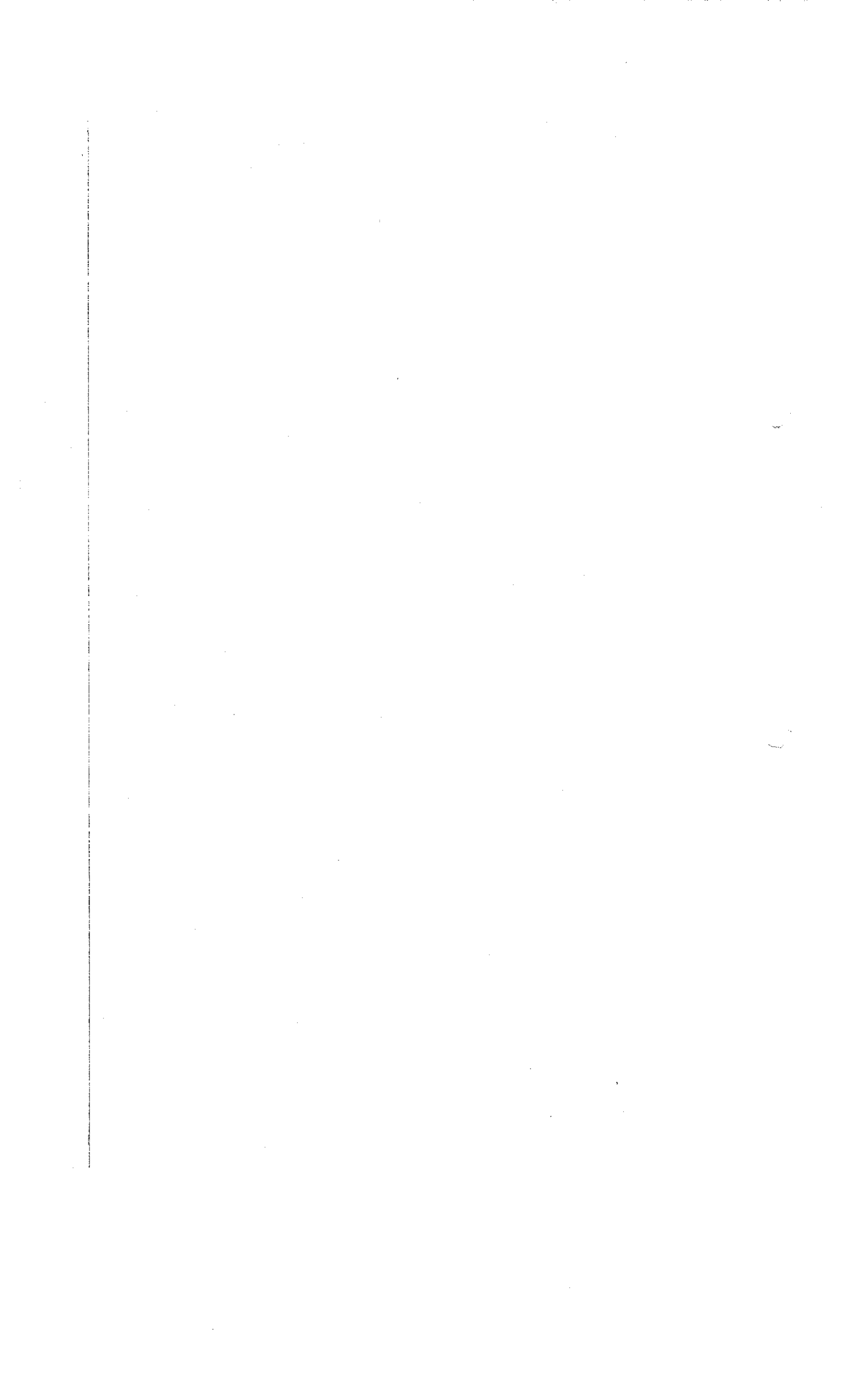
Motivo della revisione Non applicabile
Reason of change

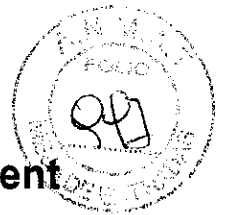

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14846

CONFIDENTIAL

Page 1 of 19





1. SCOPO (Aim)

The aim of this document is to summarize the studies performed to demonstrate the effectiveness of the inactivation step for the OMV bulk manufacturing process. The report includes studies executed at full scale in Building 11 (Siena) and Building 40 (Rosia), as well as a robustness study undertaken at laboratory scale. This document compiles and summarizes pertinent data reported in separate reports from executed studies.

The objective of this document is to summarize that the inactivation of *N.meningitidis* Type B Strain New Zealand, following the addition of Buffer A1, takes place in a consistent, robust and reproducible manner and that the process is capable of manufacturing product which is consistently in accordance to the release specification.

2. INTRODUZIONE & BACKGROUND (Introduction & Background)


2.1 OMV manufacturing process

The concentrated OMV bulk is a stable colloidal suspension that consists of small membranous spherical vesicles in which the native complex antigen composition of the subcapsular cell surface of *N. meningitidis* serogroup B is highly preserved. As a result, OMV contain the most abundant proteins of the outer membrane (PorA and PorB are the main components), some minor proteins, and also small amounts of LPS. OMV manufacturing process is currently performed in Building 11 Siena and Building 40, Rosia.

The OMV drug substance process consists of the following phases:

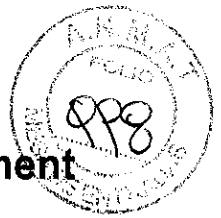
- Preparation of an inoculum
- Fermentation culture of *N. meningitidis*
- Concentration and inactivation

CONFIDENTIAL


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


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

Page 2 of 19



- High-speed centrifugation with recovery of the supernatant
- Concentration and diafiltration
- High-speed centrifugation and recovery of the pellet
- Pellet resuspension and sonication
- Sterile filtration

2.2 Description of inactivation phase

Concentration and inactivation is undertaken in a closed ultrafiltration system (UF). The product is transferred from the fermenter, within a closed system, to the UF system, where it is concentrated not more than (NMT) 25 times under controlled conditions of temperature, agitation and pressure. The concentration process is stopped when the retentate reaches the target of 17 ± 1 Kg in Siena (building 11) or 22 ± 1 Kg in Rosia (building 40).

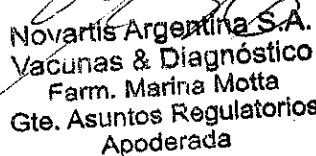
A sufficient quantity of Buffer A (Tris-EDTA buffer) is added to the concentrate in order to reach a pH value of 8.6 ± 0.2 and this is recirculated for not less than (NLT) 20 minutes.

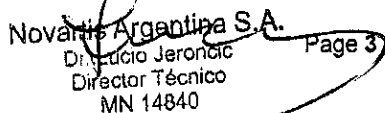
In order to inactivate the *N. meningitidis* and extract OMV, a quantity of Buffer A1 (Tris-EDTA buffer containing 10% sodium deoxycholate (DOC) as inactivating agent) is calculated and added to the UF system in order to obtain a DOC concentration of 0.5% in the bacterial suspension after addition of Buffer A. The formula applied for calculation is provided below:

$$[(\text{Weight of concentrate (kg)} + \text{Weight of Buffer A (kg)})/20 = \text{Weight of Buffer A1 (kg)}$$

Following Buffer A1 addition, the suspension is recirculated in the UF system for NLT 30 minutes. The inactivated retentate is then transferred into a separate sterilized stainless steel vessel. The UF system is flushed with Buffer A and which is then added to the collection tank. The suspension in the collection tank is agitated and samples are taken for

CONFIDENTIAL


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronice
Director Técnico
MN 14840
Page 3 of 19





inactivation control (absence of *N. meningitidis* serogroup B). Following sampling, the suspension is then filled using aseptic technique into sanitized glass containers. The inactivated product is maintained at 2-8°C until it is further processed.

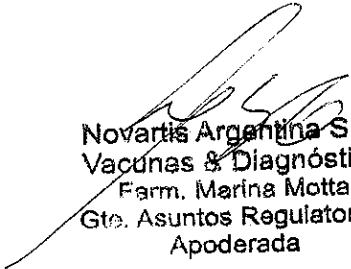
2.3 Inactivation study overview

For the purpose of this evaluation, 4 studies are summarized which demonstrate the robustness of the inactivation step in the OMV production process. The studies with relevant document numbers, lots associated, period of execution and scale are summarized below in Table 1. In the following sections, the design and results are summarized for each of these studies.

Printed: 12 Sep 2014 11:50 GMT

Doc #: 320441; Ver: 1; Legacy #: N/A; Efficacy Date: 12 Sep 2014

CONFIDENTIAL


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronice
Director Técnico
MN 14840 Page 4 of 19

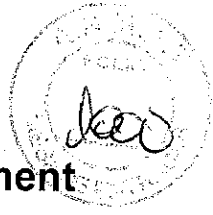


Table 1. Summary of Inactivation Studies performed for OMV

Document reference	Description	Lots Associated	Period of Execution	Full scale or lab scale
Full process validation (B11) OMVZ/028/11/PVR/00	Full OMV manufacturing process validation study	02-001 02-002 02-003 02-004 02-007 02-008 02-009 02-010 02-011 02-012	March to June 2007	Full scale (350L Ferm)
Inactivation Kinetics Validation (B11) OMVZ/028/11/PVR/02-01	Specific validation to verify that the inactivation kinetics are consistent and reproducible	02-010 02-011 02-012	May to June 2007	Full scale (350L Ferm)
Inactivation Kinetics Robustness Study TR 250708-01	Lab scale study to demonstrate robustness of inactivation varying time and concentration of inactivation agent	MEB-TRUN02 MEB-TRUN03	February 2008	Lab scale (culture plates)
Full process validation (B40 Suite A) OMVZ/028/40/PVR/03-01	Full OMV manufacturing process validation study	01-1201 01-1202 01-1203 01-1204 01-1205	April to May 2008	Full scale (450L Ferm)

2.4 Validation Approach

The objective of process validation is to establish and document that the manufacturing process when operated within established parameters can perform effectively and reproducibly to produce a product meeting its predetermined specifications and quality attributes.

CONFIDENTIAL

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

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

50 GMT

Print: 12

Doc #: 320441, Ver. 1, Legacy #: N/A, Effective Date: 12/11/07

