





Anexo 03-01


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


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

LOA

 <p>NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS</p>		CONFIDENTIAL
<p>Department: ARC - Quality Control</p> <p>Laboratory: Animal Experiments (AE1) - QC-FLU</p>	<p>Title: Qualification report of the filled product MNNZ_050 lot 112801 to be used as reference standard vaccine in the MDRP Bexsero test, according to SOP 290462.</p>	
<p>SOP 290462</p>	<p>Protocol Number: ATLAS No. 301437-03</p> <p>Legacy n° N/A</p>	
<p>STANDARD N/A <input type="checkbox"/></p> <p>CONTROLLO POSITIVO N/A <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>ALTRO: N/A <input checked="" type="checkbox"/> _____</p> <p>Comments: N/A <input checked="" type="checkbox"/></p>		
<p>Summary Report Approval:</p> <p>Note: Document may be or have been approved electronically in ATLAS; therefore, the approval table may be or has been deleted if the document is to be approved electronically. Then, refer to the attached Atlas Approval Certificate for signature confirmation and related approval detail, if applicable.</p>		

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

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



Report Number 301437-03

Legacy n° N/A

Title:

Qualification report of the filled product MNNZ_050 lot 112801 to be used as reference standard vaccine in the MDRP Bexsero test, according to SOP 290462

PROTOCOL USED FOR QUALIFICATION: Atlas number 300612-01

1) Background and scope/Scopo

The purpose of the document is to:

- Define the potency value to assign to the new reference vaccine MNNZ 13.050 lot 112801 in the Multi Dilution Relative Potency (MDRP) testing for the Bexsero vaccine. The new reference lot 112801 will replace the current expired reference lot 101601.
- Asses the stability of the reference vaccine MNNZ 13.050 lot 112801.

The data used for the definition of the title for the new reference were extracted from the method validation and are reported in the validation report 290462 VR 1 rev 0 and in the TR 297612-01 according to the qualification protocol 300612-01. In addition:


- Validation tests were performed by immunizing mice CD1 in accordance with the procedure 290462.
- ELISA titers for protein anti 961c, anti 287-953, 936-741 and anti OMV were tested using the ELISA described in SOP 290609 (ELISA rP) and SOP 290746 (OMV ELISA)

Aim of the revision 03 of this document is to extend the shelf life of the lot 112801 currently used as reference Bexsero lot in the CD1 MDRP in vivo immunogenicity assay according to TR 311825-01 and TR 304968-03 and to update the parameters and periodic cadence to be used for the evaluation of the trend of decay.

2) Qualification tests/Prove di Qualifica

The following procedure was used to immunize CD1 mice in the qualification of the new reference vaccine MNNZ_050 lot 112801:

- 16 CD1 female mice per group, 5-8 weeks old at the inoculation date
- Administration route: intraperitoneal (i.p.)


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagn3stico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronic
Director T3cnico
MN 14840



Report Number 301437-03

Legacy n° N/A

Title:


Qualification report of the filled product MNNZ_050 lot 112801 to be used as reference standard vaccine in the MDRP Bexsero test, according to SOP 290462

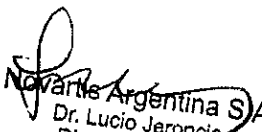
- 0.5 ml of vaccine inoculated at the following concentration (16 mice per group):
 - Dilution 1 (1/2.5): 20 µg/mouse of recombinant protein (rP) and 10 µg/mouse of OMV
 - Dilution 2 (1/10): 5 µg/mouse of recombinant protein (rP) and 2.5 µg/mouse of OMV
 - Dilution 3 (1/40): 1.25 µg/mouse of recombinant protein (rP) and 0.625 µg/mouse of OMV
 - Dilution 4 (1/160): 0.313 µg/mouse of recombinant protein (rP) and 0.156 µg/mouse of OMV
 - Dilution 5 (1/640): 0.078 µg/mouse of recombinant protein (rP) and 0.039 µg/mouse of OMV
 - Dilution 6 (1/2560): 0.02 µg/mouse of recombinant protein (rP) and 0.010 µg/mouse of OMV

Placebo solution used to dilute the vaccine: Al(OH)₃ (3 mg/ml), NaCl (6.25 mg/ml), Saccharose 2%, Isthidine pH 6,5 (10 mM), Distilled water q.b.

- Inoculation at days 0 and 21
- Final bleeding at days 34-36.

Four schemes, each of 778 CD1 mice for a total of 3112 mice, have been prepared. An example of the inoculation scheme is reported in table 1.


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


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

Report Number 301437-03

Legacy n° N/A

Title:

Qualification report of the filled product MNNZ_050 lot 112801 to be used as reference standard vaccine in the MDRP Bexsero test, according to SOP 290462

Table 1: immunization scheme used in the method validation, precision test.

		Dilution 1	Dilution 2	Dilution 3	Dilution 4	Dilution 5	Dilution 6			
		1/2.5 HD	1/10	1/40	1/160	1/640	1/2560			
		ug/dose rP	20	5,0	1,250	0,313	0,078	0,020		
		ug/dose OMV	10	2,5	0,625	0,156	0,039	0,010		
Run 1	Operator 1	Lot #1	16	16	16	16	16	16	197	
		Lot #2	16	16	16	16	16	16		
		Saline	5							
		Break								
		Lot #1	16	16	16	16	16	16		192
	Reference	16	16	16	16	16	16			
	Operator 2	Lot #1	16	16	16	16	16	16	197	
		Lot #2	16	16	16	16	16	16		
		Salina	5							
		Break								
Lot #1		16	16	16	16	16	16	192		
Reference	16	16	16	16	16	16				

The vaccine lots used for said validation experiment were:


- Lot 1= MNNZ_050 vaccine batch 112801
- Lot 2= MNNZ_050 vaccine batch 113001
- Reference= MNNZ_050 vaccine batch 101601

The sera of each immunization run were prepared by AE analyst and then transferred to QC-FLU laboratory for the ELISA testing:

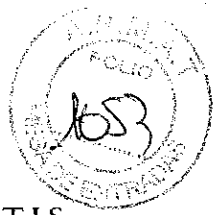
- ELISA OMVNZ (SOP 290746)
- ELISA rP (SOP 290609)

Acceptance criteria

The acceptance criteria of the ELISA test provided in SOPs 290609 and 290746 must be met.


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


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



Report Number 301437-03

Legacy n° N/A

Title:

Qualification report of the filled product MNNZ_050 lot 112801 to be used as reference standard vaccine in the MDRP Bexsero test, according to SOP 290462

Relative potency titers will be considered only if all the validity criteria for the analysis are respected.

3) Discussion of the results / discussione dei risultati

The relative potency value and its 95% confidence limits (as stated in the ATLAS document 297524) will be assigned to the lot 112801 compared to the old reference vaccine lot 101601. The combined results were obtained from 8 mice per group extrapolated from cage 1 (mice 1 to 8) from each sample of the validation study. Data available for lot 112801 refer to experiments performed by 2 operators in 4 analytical sessions (runs) and correspond to a maximum of 16 RP values, according to the following schema (table 2).

Table 2: number of relative potency values for each antigen

		Run			
		1	2	3	4
Operator	1	2	2	2	2
	2	2	2	2	2

The validation results obtained for lot 112801 are shown below (Table 3). Raw data are reported in the validation report 290462 VR 1 and in the TR 297612-01. The relative potency values and relative confidence interval at 95% were reported on the total valid assays alone.

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

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



Report Number 301437-03

Legacy n° N/A

Title:

Qualification report of the filled product MNNZ_050 lot 112801 to be used as reference standard vaccine in the MDRP Bexsero test, according to SOP 290462

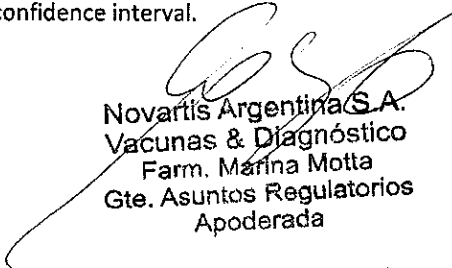
Table 3: relative potency values and relative confidence interval at 95% on the total valid assays, extrapolated for 8 mice.


Lot	antigen	N° of valid assay	Relative Potency (Mean)	Confidence Interval	
				95% LCL	95% UCL
112801	rp287-953	11	0.9	0.7	1.2
	rp936-741	15	1.1	0.9	1.3
	rp961c	13	1.2	1.0	1.4
	OMV	13	0.8	0.7	1.0

4) **Conclusions and recommendations/ Conclusioni e raccomandazioni**

Relative potency (RP) value and the corresponding 95% confidence interval of batch 112801 in immunogenicity assay of Bexsero drug product has been calculated according to the TR 297524. Results are reported for each antigen in table 3. All results are within the limits as per specification (see SOP 274959).

The application of a specific relative potency value for each antigen can be problematic due to the variability in the method (see validation report 290462 VR1) and the collection of a significant but limited amount of data. The use of conversion factors can lead to the introduction of biases in assays. Therefore, it is preferable to assign potency based on the confidence interval.


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagn3stico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronimo
Director T3cnico
MN 14840



Report Number 301437-03

Legacy n° N/A

Title:

Qualification report of the filled product MNNZ_050 lot 112801 to be used as reference standard vaccine in the MDRP Bexsero test, according to SOP 290462

The 95% Confidence Interval calculated for all the antigens includes the value of 1.0. Based on this, the 112801 lot cannot be considered significantly different from 101601 lot. A value of 1.0 for each antigen is therefore assigned to 112801 lot as new reference for the MDRP assay.


5) Stability/stabilit3

The lot MNNZ_050 112801 was produced in July 2011 and stored at a temperature of +2 / 8 °C. Given that the vaccine will be used as reference in the immunogenicity test Bexsero (MDRP) the trend of decay will occur from October 2012, the date of completion and validation MDRP based on data relative power available. According to TR n° 304968 the vaccine 112801 can be considered stable up to 31 months and can be used until January 2014. From the first point of stability to 24 months, the stability check will be carried out with a periodic cadence of at least 4 months. The parameters to be used for the evaluation of the trend of decay of the vaccine 112801 are the following:

- Titers of 8 mice of reference vaccine at the dilution closest to ED50
- Upper asymptote of the model

SOP	Date	Time (months)
290609,	June 2013	24
290746,	October 2013	28
305566,	February2014	32
305567	June2014	36

In the trend definition of the reference vaccine only values that meet all the acceptance criteria for the ELISA test are used (see paragraph 2).


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagn3stico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronic
Director T3cnico
MN 14840



Report Number 301437-03

Legacy n° N/A

Title:

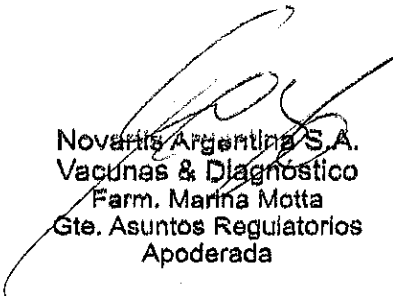
Qualification report of the filled product MNNZ_050 lot 112801 to be used as reference standard vaccine in the MDRP Bexsero test, according to SOP 290462


Revision 03

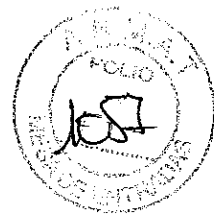
Considering that the former reference lot 101601 showed no significant trend for any of the antigens until 37 months (see TR 304968-03) and the data analysis of the current lot 112801 showed no significant trend for any of the antigens until 29 months (see TR 311825-01), vaccine 112801 can be considered stable up to 36 months and can be used as reference for SOPs 305566 and 305567 until the end of June 2014.

The shelf life of reference 112801 will be monitored as described in SOP303007. This approach will substitute the approach described before in this chapter.

- 6) Homogeneity of the aliquots / Omogeneità delle aliquote (quando applicabile)
N/A
- 7) Enclosures / Allegati
N/A


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


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



Novartis

Validation Document Approval Certificate / Freigabenachweis Validierungsdokument / Certificato di approvazione per i documenti di validazione

The individuals listed have approved this document for implementation using an electronic signature in the Atlas EDMS. / Die aufgeführten Personen haben durch ihre elektronische Unterschrift, dieses Dokument im Atlas EDMS genehmigt. / Le persone sotto riportate hanno approvato questo documento per consentirne l'utilizzo (l'approvazione avviene mediante firma elettronica su sistema Atlas EDMS).

UserName: Pomili, Barbara (pomilba1)

Title: Biostatistica Specialist

Date: Friday, 31 January 2014, 13:01 GMT

Meaning: Approved by Technical Assessor; responsible for the technical content of the document. / Technischer Prüfer, verantwortlich für den technischen Inhalt des Dokuments. / Approvato dal "Technical Assessor"; assicura il contenuto tecnico del documento.

UserName: Provvedi, Alessandro (provva11)

Title: QC Immunology Lab. Supervisor

Date: Friday, 31 January 2014, 13:03 GMT

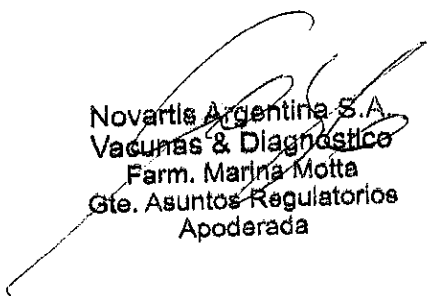
Meaning: Approved by Quality Approver; responsible for compliance with internal and external quality requirements. / Genehmigung durch Qualifizierten Genehmiger; verantwortlich für die Übereinstimmung mit internen/externen Qualitätsanforderungen. / Approvato da Quality Approver; assicura che il contenuto del documento sia coerente con la filosofia di qualità Novartis.

UserName: Burrini, Michele (burrini2)

Title: Packaging Materials Quality Control Lab. Manager

Date: Friday, 31 January 2014, 14:15 GMT

Meaning: Approved by Owner; responsible and accountable for the content of the document. / Genehmigung durch Dokumenteninhaber; zuständig und verantwortlich für den Dokumenteninhalt. / Approvato dal Responsabile del Reparto; assicura che le informazioni siano tecnicamente corrette.


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


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

This signature certificate is only valid when accompanied by all the pages of the document. /
Dieser Nachweis ist nur zusammen mit allen Seiten des Dokumentes gültig. /
La presente certificazione è valida solamente se accompagnata da tutte le pagine del documento cui si riferisce



		CONFIDENCIAL
Departamento: ARC – Control de Calidad Laboratorio: Experimentos en Animales (AE1) - QC-FLU	Título: Informe de Calificación del Producto llenado MNNZ_050 lote 112801 a utilizar como vacuna estándar de referencia en la prueba MDRP Bexsero, de acuerdo al SOP 290462.	
SOP 290462	Protocolo Número: ATLAS No. 301437-03 Patrimonio n° N/C	
ESTÁNDAR N/C <input type="checkbox"/> CONTROL POSITIVO N/C <input checked="" type="checkbox"/> OTROS: N/C <input checked="" type="checkbox"/> _____ Comentarios: N/C <input checked="" type="checkbox"/>		
<p>Aprobación del Resumen del Informe:</p> <p>Nota: El documento puede ser o ha sido aprobado electrónicamente en ATLAS; por lo tanto, la tabla de aprobación puede ser o haber sido borrada si el documento va a ser aprobado electrónicamente. Entonces, consultar el Certificado de Aprobación Atlas adjunto para la confirmación de la firma y el detalle de Aprobación relacionado, si corresponde.</p>		

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

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

NUMERO DE DOCUMENTO: 301437, VERSIÓN: B, PATRIMONIO N/C

Informe Número 301437-03

Patrimonio n° N/C

Título:

Informe de calificación del producto llenado MNNZ_050 lote 112801 para ser utilizado como vacuna estándar de referencia en la prueba MDRP Bexsero, de acuerdo al SOP 290462

PROTOCOLO UTILIZADO PARA LA CALIFICACIÓN: Atlas Número 300612-01

1) **Antecedentes y alcance**

El propósito de este documento es:

- Definir el valor de la potencia a asignar a la nueva vacuna de referencia MNNZ 13.050 lote 112801 en la prueba de Potencia Relativa por Dilución Múltiple (MDRP) para la vacuna Bexsero. El lote de referencia nuevo 112801 reemplazará al lote de referencia actual 101601 caducado.
- Evaluar la estabilidad de la vacuna de referencia MNNZ 13.050 lote 112801.

Los datos utilizados en la definición del título para la nueva referencia fueron extraídos del método de validación y se informan en el informe de validación 290462 VR 1 rev. 0 y en el TR 297612-01 de acuerdo con el protocolo de calificación 300612-01. Además:

- Las pruebas de validación se realizaron inmunizando ratones CD1 de acuerdo con el procedimiento 290462.
- Los títulos de ELISA para las proteínas anti 961c, anti 287-953, 936-741 y anti OMV fueron evaluados utilizando la prueba de ELISA descripta en el SOP 290609 (ELISA rP) y en el SOP 290746 (OMV ELISA)

El objetivo de la revisión 03 de este documento es extender la vida útil del lote 112801 actualmente utilizado como lote Bexsero de referencia en el ensayo de inmunogenicidad in vivo CD1 MDRP de acuerdo al TR 311825-01 y al TR 304968-03 y actualizar los parámetros y la cadencia periódica a utilizar para la evaluación de la tendencia de deterioro.

2) **Pruebas de Calificación**

El siguiente procedimiento fue utilizado para inmunizar ratones CD1 en la calificación de la nueva vacuna de referencia MNNZ_050 lote 112801:

- 16 ratones hembras CD1 por grupo, de 5-8 semanas de vida al momento de la inoculación
- Vía de administración: intraperitoneal (i.p.)

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

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

Informe Número 301437-03

Patrimonio n° N/C

Título:

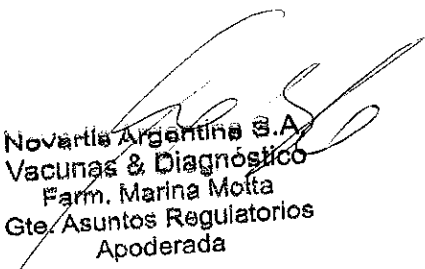
Informe de calificación del producto llenado MNNZ_050 lote 112801 para ser utilizado como vacuna estándar de referencia en la prueba MDRP Bexsero, de acuerdo al SOP 290462

- 0,5 ml de la vacuna inoculada a la siguiente concentración (16 ratones por grupo):
 - Dilución 1 (1/2,5): 20 µg/ratón de proteína recombinante (rP) y 10 µg/ratón de OMV
 - Dilución 2 (1/10): 5 µg/ratón de proteína recombinante (rP) y 2,5 µg/ratón de OMV
 - Dilución 3 (1/40): 1,25 µg/ratón de proteína recombinante (rP) y 0,625 µg/ratón de OMV
 - Dilución 4 (1/160): 0,313 µg/ratón de proteína recombinante (rP) y 0,156 µg/ratón de OMV
 - Dilución 5 (1/640): 0,078 µg/ratón de proteína recombinante (rP) y 0,039 µg/ratón de OMV
 - Dilución 6 (1/2560): 0,02 µg/ratón de proteína recombinante (rP) y 0,010 µg/ratón de OMV

Solución placebo utilizada para diluir la vacuna: Al(OH)₃ (3 mg/ml), ClNa (6,25 mg/ml), Sacarosa 2%, Histidina pH 6,5 (10 mM), Agua destilada q.s

- Inoculación en días 0 y 21
- Sangrado final en días 34-36.

Se prepararon cuatro esquemas, cada uno de 778 ratones CD1 para un total de 3112 ratones. Un ejemplo del esquema de inoculación se informa en la Tabla 1.


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


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

NUMERO DE DOCUMENTO: 001707, VERSIÓN: 03, NUMERO DE PATRIMONIO: N/C

Informe Número 301437-03

Patrimonio n° N/C

Título:

Informe de calificación del producto llenado MNNZ_050 lote 112801 para ser utilizado como vacuna estándar de referencia en la prueba MDRP Bexsero, de acuerdo al SOP 290462

Tabla 1: Esquema de inmunización utilizado en el método de validación, prueba de precisión.

		Dilución 1	Dilución 2	Dilución 3	Dilución 4	Dilución 5	Dilución 6		
		1/2,5 HD	1/10	1/40	1/160	1/640	1/2560		
µg/dosis rP		20	5	1,250	0,313	0,078	0,020		
µg/dosis OMV		10	2,5	0,625	0,156	0,039	0,010	# ratones	
Corrida 1	Operador 1	Lote #1	16	16	16	16	16	16	197
		Lote #2	16	16	16	16	16	16	
		Salino	5						
		Intervalo							
	Lote #1	16	16	16	16	16	16	192	
	Referencia	16	16	16	16	16	16		
	Operador 2	Lote #1	16	16	16	16	16	16	197
		Lote #2	16	16	16	16	16	16	
		Salino	5						
		Intervalo							
Lote #1		16	16	16	16	16	16	192	
Referencia		16	16	16	16	16	16		

Los lotes de vacunas utilizados para dicho experimento de validación fueron:

- **Lote 1=** Vacuna MNNZ_050 partida 112801
- **Lote 2=** Vacuna MNNZ_050 partida 113001
- **Referencia =** Vacuna MNNZ_050 partida 101601

Los sueros de cada corrida de inmunización fueron preparados por el analista de AE y luego referidos al laboratorio QC- FLU para la prueba de ELISA:

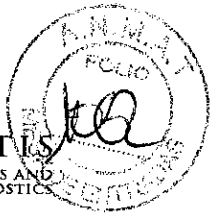
- ELISA OMVNZ (SOP 290746)
- ELISA rP (SOP 290609)

Criterios de Aceptación

Deben cumplirse los criterios de aceptación para la prueba de ELISA proporcionados en los SOPs 290609 y 290746.

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

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



Informe Número 301437-03

Patrimonio n° N/C

Título:

Informe de calificación del producto llenado MNNZ_050 lote 112801 para ser utilizado como vacuna estándar de referencia en la prueba MDRP Bexsero, de acuerdo al SOP 290462

Los títulos de potencia relativa se considerarán sólo si se respetan todos los criterios de validación para el análisis.


3) Discusión de los resultados

Se asignará un valor de potencia relativa y sus límites de confianza del 95% (como se señala en el documento ATLAS 297524) al lote 112801 al compararlo con el lote antiguo de vacuna de referencia 101601. Los resultados combinados se obtuvieron de 8 ratones por grupo extrapolados a partir de la jaula 1 (ratones 1 a 8) para cada muestra del estudio de validación. Los datos disponibles para el lote 112801 se refieren a los experimentos realizados por 2 operadores en 4 sesiones analíticas (corridas) y corresponden a un máximo de 16 valores RP, de acuerdo con el siguiente esquema (tabla 2).

Tabla 2: Número de valores de potencia relativa para cada antígeno

		Corrida			
		1	2	3	4
Operador	1	2	2	2	2
	2	2	2	2	2

Los resultados de validación obtenidos para el lote 112801 se muestran a continuación (Tabla 3). Los datos en bruto se informan en el informe de validación 290462 VR 1 y en el TR 297612-01. Se informaron los valores de potencia relativa y los intervalos de confianza relativos del 95% sobre el total de los ensayos válidos solamente.


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


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

Informe Número 301437-03

Patrimonio n° N/C

Título:

Informe de calificación del producto llenado MNNZ_050 lote 112801 para ser utilizado como vacuna estándar de referencia en la prueba MDRP Bexsero, de acuerdo al SOP 290462

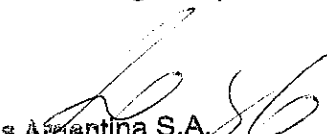
Tabla 3: Valores de potencia relativa e intervalos de confianza del 95% relativos sobre el total de ensayos válidos, extrapolados para 8 ratones.

Lote	Antígeno	N° de ensayo válido	Potencia relativa (Media)	Intervalo de Confianza	
				LCL 95%	UCL 95%
112801	rp287-953	11	0,9	0,7	1,2
	rp936-741	15	1,1	0,9	1,3
	rp961c	13	1,2	1,0	1,4
	OMV	13	0,8	0,7	1,0

4) **Conclusiones y recomendaciones**

El valor de potencia relativa (RP) y el intervalo de confianza del 95% de la partida 112801 en el ensayo de inmunogenicidad del producto farmacológico Bexsero se calcularon de acuerdo al TR 297524. Se informan los resultados para cada antígeno en la tabla 3. Todos los resultados están dentro de los límites según la especificación (ver SOP 274959).

La aplicación de un valor específico de potencia relativa para cada antígeno puede ser problemática debido a la variabilidad en el método (ver el informe de validación 290462 VR1) y a la recolección de una cantidad de datos significativa pero limitada. El uso de factores de conversión puede llevar a la introducción de sesgos en los ensayos. Por lo tanto, es preferible asignar la potencia en base al intervalo de confianza.



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



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



Informe Número 301437-03

Patrimonio n° N/C

Título:

Informe de calificación del producto llenado MNNZ_050 lote 112801 para ser utilizado como vacuna estándar de referencia en la prueba MDRP Bexsero, de acuerdo al SOP 290462

El intervalo de confianza del 95% calculado para todos los antígenos incluye el valor de 1,0. En base a esto, el lote 112801 no puede ser considerado significativamente diferente del lote 101601. Por lo tanto se asigna un valor de 1,0 para cada antígeno es asignado al lote 112801 como nueva referencia para el ensayo MDRP.

5) **Estabilidad**

El lote MNNZ_050 112801 fue producido en Julio del 2011 y conservado a una temperatura de +2/8 °C. Dado que la vacuna será utilizada como referencia en la prueba de inmunogenicidad de Bexsero (MDRP) la tendencia al deterioro se producirá a partir de Octubre del 2012, la fecha de finalización y validación de MDRP en base a los datos de potencia relativa disponibles. De acuerdo al TR n° 304968 la vacuna 112801 puede considerarse estable hasta 31 meses y puede utilizarse hasta enero del 2014. Desde el primer punto de estabilidad hasta los 24 meses, la comprobación de la estabilidad se llevará a cabo con una cadencia periódica de al menos 4 meses. Los parámetros a ser utilizados para la evaluación de la tendencia al deterioro de la vacuna 112801 son los siguientes:

- Títulos para 8 ratones de la vacuna de referencia a la dilución más cercana a la ED50
- Asíntota superior del modelo

SOP	Fecha	Tiempo (meses)
290609,	Junio 2013	24
290746,	Octubre 2013	28
305566,	Febrero 2014	32
305567,	Junio 2014	36

En la definición de tendencia de la vacuna de referencia sólo se utilizan los valores que cumplen todos los criterios de aceptación para la prueba de ELISA (ver el párrafo 2).

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

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

Informe Número 301437-03

Patrimonio n° N/C

Título:

Informe de calificación del producto llenado MNNZ_050 lote 112801 para ser utilizado como vacuna estándar de referencia en la prueba MDRP Bexsero, de acuerdo al SOP 290462

Revisión 03

Considerando que el primer lote de referencia 101601 no mostró una tendencia significativa para ninguno de los antígenos hasta los 37 meses (ver TR 304968-03) y que el análisis de los datos del lote 112801 actual no mostró una tendencia significativa para ninguno de los antígenos hasta los 29 meses (ver TR 311825-01), la vacuna 112801 puede considerarse estable por hasta 36 meses y puede utilizarse como referencia para los SOPs 305566 y 305567 hasta finales de Junio del 2014.

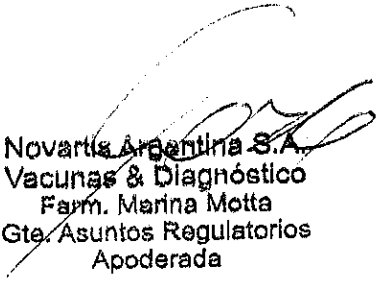
La vida útil del lote de referencia 112801 será monitoreada como se describió en el SOP303007. Este enfoque sustituirá al enfoque descripto antes en este capítulo.

6) **Homogeneidad de las alícuotas**

N/C

7) **Documentos Adjuntos**

N/C


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


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



Novartis

**Certificado de Aprobación del Documento de Validación/
Freigabenachweis Validierungsdokument/
Certificato di approvazione per i documenti di validazione**

Las personas mencionadas han aprobado este documento para su aplicación utilizando una firma electrónica en el Atlas EDMS. / Die aufgeführten Personen haben durch ihre elektronische Unterschrift, dieses Dokument im Atlas EDMS genehmigt. / Le persone sotto riportate hanno approvato questo documento per consentirne l'utilizzo (l'approvazione avviene mediante firma elettronica su sistema Atlas EDMS).

Nombre de usuario: Pomili, Barbara pomilba1)

Título: Especialista en Bioestadística

Fecha: Viernes 31 de Enero de 2014, 13:01 GMT

Significado: Aprobado por el Asesor Técnico; responsable por el contenido técnico del documento. / Technischer Prüfer, verantwortlich für den technischen Inhalt des Dokuments. / Approvato dal "Technical Assessor"; assicura il contenuto tecnico del documento.

Nombre de usuario: Provvedi, Alessandro (provva1)

Título: Supervisor del Laboratorio de Inmunología QC

Fecha: Viernes 31 de Enero de 2014, 13:03 GMT

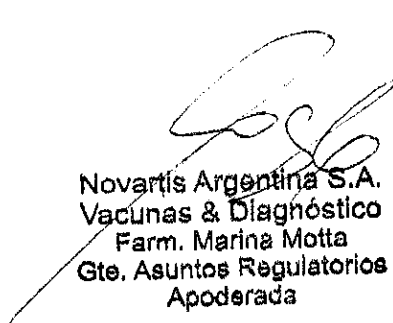
Significado: Aprobado por el Aprobador de Calidad; responsable del cumplimiento de los requisitos de calidad internos y externos. / Genehmigung durch Qualifizierten Genehmiger; verantwortlich für die Übereinstimmung mit internen/externen Qualitätsanforderungen. / Approvato da Quality Approver; assicura che il contenuto del documento sia coerente con la filosofia di qualità Novartis.

Nombre del usuario: Burrini Michele (burrimi2)

Título: Gerente de Laboratorio de Control de Calidad de Materiales de Envasado

Fecha: Viernes 31 de Enero de 2014, 14:15 GMT

Significado: Aprobado por el propietario; responsable de rendir cuentas por el contenido del documento. / Genehmigung durch Dokumenteninhaber; zuständig und verantwortlich für den Dokumenteninhalt. / Approvato dal Responsabile del Reparto; assicura che le informazioni siano tecnicamente corrette.


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


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


Este certificado de firma sólo es válido si se acompaña de todas las páginas del documento. /

Dieser Nachweis ist nur zusammen mit allen Seiten des Dokumentes gültig. /

La presente certificazione è valida solamente se accompagnata da tutte le pagine del documento cui si riferisce



Anexo 03-02


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


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

