



		CONFIDENCIAL
Departamento: QCIM - ARC Laboratorio: QC Serología bacteriana 1 – ARC – AE1	Título: Informe de Calificación del Producto Bexsero llenado (MNNZ_050) lote 126901 a utilizar como vacuna estándar de referencia en la prueba MDRP.	
SOP 305801 305566-305567	Protocolo Número: ATLAS No. 316288-03 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

[Añadir texto]

Este documento es propiedad de Novartis Argentina S.A. y no debe ser distribuido fuera de la organización.



Informe Número 316288-03

Patrimonio n° N/C

Título:

Informe de calificación del producto Bexsero llenado (MNNZ_050) lote 112801 a utilizar como vacuna estándar de referencia en la prueba MDRP.

PROTOCOLO UTILIZADO PARA LA CALIFICACIÓN: Atlas Número 310656-01

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 126901 en la prueba de Potencia Relativa por Dilución Múltiple (MDRP) para la vacuna Bexsero.

La potencia relativa del lote 126901 Bexsero ha sido evaluada con respecto al lote de referencia anterior, lote 112801 Bexsero. El lote de referencia nuevo reemplazará el lote de referencia actual 112801.

Los datos utilizados en la definición de la potencia para la nueva referencia se obtuvieron a partir de 12 esquemas de inmunización de acuerdo al Protocolo de calificación 310656.


Revisión 02

La revisión 02 del documento ha sido emitida para informar la potencia/conversión asignada para cada antígeno del lote de referencia nuevo 126901 con cuatro dígitos decimales.

La evaluación estadística informada en el Anexo 1 también ha sido actualizada para insertar cuatro dígitos a las potencias/factores de conversión asignados.

Revisión 03

La revisión 03 del documento se ha emitido para agregar números de páginas de Anexos.


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 ARGENTINA S.A. - VACCINES AND DIAGNOSTICS - AV. BELGRANO 1250 - BUENOS AIRES - ARGENTINA

[Escribir texto]



Informe Número 316288-03

Patrimonio n° N/C

Título:

Informe de calificación del producto Bexsero llenado (MNNZ_050) lote 112801 a utilizar como vacuna estándar de referencia en la prueba MDRP.

2) Pruebas de Calificación

Con la intención de definir la potencia para el nuevo lote de referencia 126901, se realizaron doce (12) esquemas de inmunización por laboratorio 1 de Experimentación Animal, de acuerdo con el procedimiento de inmunización PLAS 305801, como se informó en el Protocolo de Calificación No 310656. Se utilizó el lote 126901A envasado para las inmunizaciones. Cada esquema se repitió dos veces (corrida 1 y corrida 2), de acuerdo con el método PLAS, que incluye 3 lotes de vacuna:

- Lote 1: 126901A (referencia nueva)
- Lote 2: 112801-F (Estándar de oro, ver protocolo de calificación No 310662)
- Lote 3: 112801 (referencia actual)


Para cada lote de vacuna, 4 grupos (cuatro dosis diferentes) de 8 ratones cada uno (32 ratones en total) fueron inmunizados dos veces en día 0 y día 21, con sangrado en día 34-36 (SOP 305801).


Los 32 sueros para cada lote de vacuna fueron analizados por el laboratorio de Serología Bacteriana 1 QC, realizando una prueba de ELISA indirecta frente a cada antígeno individual 287-953, 936-741, 961c y OMV de acuerdo con el método PLAS, SOP 305566 y SOP 305567 respectivamente.

Se utilizó un modelo estadístico (Ensayo de líneas paralelas como se indica en Eur.Ph. 5.3) para estimar la Potencia Relativa (PR), seleccionando tres combinaciones de dosis de vacuna por corrida, entre las cuatro utilizadas para inmunizar al ratón. Pueden hallarse más detalles acerca del procedimiento utilizado para la selección de las dosis en el TR Atlas número 305730.

3) Discusión de los resultados

De los doce esquemas de inmunización, se obtuvieron doce valores de PR para cada antígeno del nuevo lote de referencia 126901, con la excepción del antígeno 936-741 que aportó once (11) resultados válidos. El resultado inválido para el antígeno 936-741, (esquema de inmunización B2) se debe a la falla del criterio de validación relacionado con la regresión significativa del lote de referencia en ambas corridas. El resultado anterior se descartó de los análisis y no se realizaron más inmunizaciones para reemplazarlo, ya que al menos 6 valores están presentes (incluso después de la supresión inválida) para este antígeno según la estrategia de calificación descrita en el protocolo No 310656. Los resultados de PR y los IC del 95% relativos para cada ensayo individual se reportan en la tabla que se describe a continuación (Tabla 1)


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


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

CONFIDENCIAL - PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR - 203642 - VERSIÓN B - 10/17/2017

[Escribir texto]

Informe Número 316288-03

Patrimonio n° N/C

Título:

Informe de calificación del producto Bexsero llenado (MNNZ_050) lote 112801 a utilizar como vacuna estándar de referencia en la prueba MDRP.

Tabla 1: Resultados de PR e IC del 95% relativos para los 4 antígenos y los 12 esquemas

N° esquema esquema Inmuniz	ID esquema Inmuniz.	287-953			936-741			961c			OMV			MÉTODO	
		RP	LCL	UCL	RP	LCL	UCL	RP	LCL	UCL	RP	LCL	UCL		
126901A vs 112801	1	A1	1,0	Q7	1,5	1,7	0,7	48	1,1	Q8	1,6	Q8	Q6	12	PLAS
	2	A2	Q7	Q4	1,2	1,1	0,4	29	1,4	Q8	24	1,3	Q8	23	
	3	A3	1,3	Q8	22	1,1	0,5	22	1,6	1,0	27	1,1	Q6	19	
	4	B1	1,3	Q6	28	1,7	0,5	86	1,3	Q7	22	1,3	Q9	21	
	5	B2	Q6	Q3	1,3	inválido	inválido	inválido	1,3	Q8	2,2	1,3	Q8	2,1	
	6	B3	1,9	1,1	33	32	1,3	7,9	1,6	Q9	29	2,1	Q9	48	
	7	C1	Q7	Q4	1,2	1,0	0,4	20	1,1	Q7	1,8	1,3	Q8	22	
	8	C2	1,2	Q8	1,9	Q6	0,2	1,5	Q8	Q5	1,2	1,5	1,0	22	
	9	C3	Q9	Q5	1,8	1,9	Q9	41	Q8	Q5	1,2	1,1	Q8	1,7	
	1	D1	Q5	Q3	Q8	1,5	Q8	30	Q7	Q3	1,9	1,1	Q6	20	
	1	D2	1,1	Q8	1,6	Q9	Q3	25	1,2	Q8	1,8	Q9	Q5	1,6	
	1	D3	Q7	Q2	25	Q4	Q1	Q8	Q8	Q5	1,1	Q8	Q6	1,3	

Además, durante las pruebas de calificación, se observó 1 resultado OOS para el antígeno 936-741 y 1 resultado OOS para el antígeno 287-953 (los OOS se reseñan en rojo arriba en la tabla). Los OOS fueron investigados (DR número 299401). Ambos resultados de OOS fueron confirmados y utilizados en los análisis estadísticos. Los análisis estadísticos comenzaron con la realización de la prueba de Dixon en todos los valores de PR utilizables incluyendo los resultados OOS confirmados y excluyendo la PR inválida para el antígeno 936-741. La prueba de Dixon no señaló ningún valor atípico para todos los antígenos. En base a esto, la potencia asignada ha sido calculada como la combinación de todos los resultados utilizables enumerados anteriormente según la Eur.Ph. 5.3 párrafo 6. Los resultados se informan en la tabla a continuación (Tabla 2) y los detalles sobre la estrategia de calificación y los análisis estadísticos se aportan en el anexo 1.

Tabla 2: Resultados para los cuatro antígenos

Antígeno	Método	LCL	Potencia asignada	UCL	%LCL respecto a la PR	%LCL respecto a la PR	Precisión deseada
287-953	semi ponderado	0,8171	0,9693	1,1500	84	119	S
936-741	semi ponderado	0,8908	1,1885	1,5857	75	133	S
961c	ponderado	0,9361	1,0752	1,2350	87	115	S
OMV	ponderado	0,9988	1,1465	1,3159	87	115	S

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 316288-03

Patrimonio n° N/C

Título:

Informe de calificación del producto Bexsero llenado (MNNZ_050) lote 112801 a utilizar como vacuna estándar de referencia en la prueba MDRP.

Criterio de Aceptación:

Para todos los antígenos la precisión debe estar en el rango de 69-146% de la PR.

Para todos los antígenos se ha alcanzado la precisión deseada del 69-146% de la PR. Como se indica en el protocolo de calificación No 310656; no se necesitaron más inmunizaciones por lo que se confirmaron las potencias finales asignadas.

4) Conclusiones y recomendaciones

Las potencias asignadas y los IC 95% relativos se calcularon como se describió previamente y más en detalle en el anexo 1. Para todos los antígenos se ha alcanzado la precisión deseada de 69-146% de la PR: las potencias asignadas reportadas en la siguiente tabla (Tabla 3) pueden ser utilizadas como un factor de conversión para todas las futuras pruebas MDRP que serán utilizadas para el nuevo lote de referencia 126901.

Tabla 3: Factores de Conversión para el Cálculo de la Potencia Relativa

Antígeno	Potencia Asignada /Factor de Conversión
287-953	0,9693
936-741	1,1885
961c	1,0752
OMV	1,1465

5) Estabilidad

El lote MNNZ_050 12690 fue producido en Diciembre del 2012 y se conservó a una temperatura de +2/8°C.

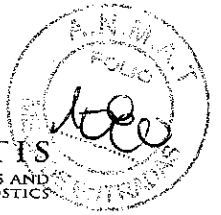
Considerando que la vida útil del lote de referencia actual 112801 es de 36 meses como se informó en el Informe correspondiente de Calificación 301437-03, la misma vida útil puede aplicarse al lote bajo calificación. Por lo tanto, el lote 126901 puede utilizarse como referencia para los SOPs 305566 y 305567 hasta finales de Noviembre de 2015.

Sin embargo, cualquier tendencia de la referencia 126901 será monitoreada cada cuatro meses considerando la pendiente y el valor de p de la tendencia lineal y las violaciones a los gráficos de control como se describió en el SOP 303007.

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

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

scribir texto]



Informe Número 316288-03

Patrimonio n° N/C

Título:

Informe de calificación del producto Bexsero llenado (MNNZ_050) lote 112801 a utilizar como vacuna estándar de referencia en la prueba MDRP.

6) Homogeneidad de la alícuota (si corresponde)

N/A

7) Documentos Adjuntos

Adjunto 1: Statistical analyses for the qualification of the new reference lot 126901.pdf (updated with Rev 02), 10 páginas.

Adjunto 2: 126901_qualification.xlsx, 1 página.

Adjunto 3: signed document of the raw-data double check.pdf, 1 página.

Adjunto 4: SAS routine for the statistical analysis.pdf, 3 páginas.

Adjunto 5: SAS MACRO sub-routine for the Dixon's test.pdf, 2 páginas

Adjunto 6: SAS MACRO sub-rutina para combinación de RPs, 2 páginas.

Adjunto 7: datos en bruto del esquema de inmunización STD A1, 465 páginas

Adjunto 8: datos en bruto del esquema de inmunización STD A2, 448 páginas

Adjunto 9: datos en bruto del esquema de inmunización STD A3, 410 páginas

Adjunto 10: datos en bruto del esquema de inmunización STD B1, para proteínas recombinantes, 304 páginas;

Adjunto 10BIS: datos en bruto del esquema de inmunización STD B1 para OMV, 134 páginas

Adjunto 11: datos en bruto del esquema de inmunización STD B2, para proteínas recombinantes, 369 páginas;

Adjunto 11BIS: datos en bruto del esquema de inmunización STD B1 para OMV, 122 páginas

Adjunto 12: datos en bruto del esquema de inmunización STD B3, 447 páginas

Adjunto 13: datos en bruto del esquema de inmunización STD C1, 455 páginas

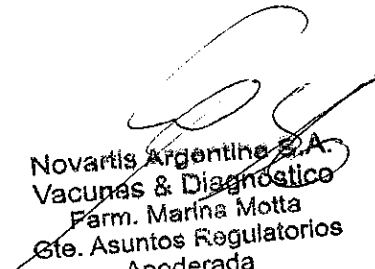
Adjunto 14: datos en bruto del esquema de inmunización STD C2, 431 páginas

Adjunto 15: datos en bruto del esquema de inmunización STD C3, 440 páginas

Adjunto 16: datos en bruto del esquema de inmunización STD D1, 484 páginas

Anexo 17: datos en bruto del esquema de inmunización STD D2, 439 páginas

Anexo 18: datos en bruto del esquema de inmunización STD D3, 439 páginas


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Ste. 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: Provvedi, Alessandro (provval1)
Título: Supervisor del Laboratorio de Inmunología QC
Fecha: Miércoles 16 de Julio 2014, 10:38 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.

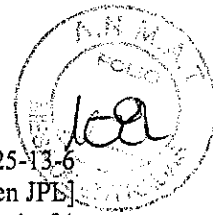
Nombre del usuario: Burrini Michele (burrini2)
Título: Director del Laboratorio de Inmunología QC
Fecha: Miércoles 16 de Julio 2014, 10:38 GMT
Significado: Aprobado por el Aprobador de Calidad; responsable del cumplimiento de los requisitos de calidad internos y externos. / Genehmigung durch Qualifizierten 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 de usuario Guido, Francesca (guidofr1)
Título: Especialista en Serología Bacteriana 1 QC
Fecha: Jueves 17 de Julio de 2014, 09:49 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.

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

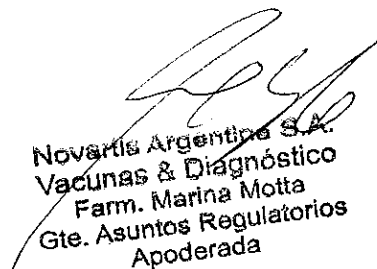
Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jerónimo
Director Técnico
MN 14840

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

**Pregunta 4***Certificados de análisis de las principios activos***Respuesta de Novartis**

Como ejemplo se adjuntan los Certificados de Análisis de los principios activos según el siguiente detalle:

Principio activo	Certificado de Análisis
rp287-953	B037465
rp936-741	B043449
rp961c	B033999
OMV	03-040


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


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



Project Status: PASS

Project Name: M-MBCS_050-B037465-1

Product: MBCS_050 - Men B Recombinant Protein 287-953 (Sandoz)

Batch: B037465

Grade: MBCS_050 - Concentrated Bulk (Sandoz)

Storage Temperature: M20_C

TESTS	REQUIREMENTS	RESULTS	Units
17405 - Bioburden (Sandoz) Result	Result <= 25	0	CFU/100ml
221142 - PPG Antifoam Determination in Type B Meningoccal Samples Result	Result <= 10	<10	ppm
238751 - ELISA E. Coli Result		<2,0	ng/ml
35325 - pH (Sandoz) Result	6,5 <= Result <= 7,5	7,1	
35339 - Conductivity (Sandoz) Result	11000 <= Result <= 14500	13061	microS/cm
46569 - Endotoxin (Sandoz) Endoxin/Protein	Result <= 0,16	<0,01	UI/mcg
63440 - Purity SDS-PAGE (Sandoz) Result	Result >= 90	91	%
63471 - Integrity HPLC (Sandoz) Result	Result >= 65	85	%
63474 - Identity and HCP WB (Sandoz) HCP Identity	Equal to Conforme Equal to Positiva	Conforme Positiva	
63477 - Ox-Red Ratio (RP-HPLC) (Sandoz) Result		85,0	%
83613 - Protein (Sandoz) Protein	500 <= Result <= 1100	838	mcg/ml
AMG_03 - Nucleic acids Result		<630,0000	pg/ml
CQS_30 - Osmolarity Determination According USP XXIII Result	600 <= Result <= 750	633	mOsm/Kg
CQS_38_D_P_SAND - DNA/ Proteins Result	Result <= 10	<1	pg/mcg
CQS_38_E_C_SAND - ELISA/Proteic Concentration Result		<2,4	ppm
PYL_22 - IPTG Resultado	Result <= 10	<10	ppm

Sample Review Date: 24/05/2012

Sample Reviewed by: Ornella Scall

Last Changed Date: 24/05/2012

0121-06C3-0000-0232

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
7to. Asuntos Regulatorios
Apoderada

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



Project Status: PASS

Project Name: M-MBDS_050-B043449-1

Product: MBDS_050 - Men B Recombinant Protein 936-741 (Sandoz)

Batch: B043449

Grade: MBDS_050 - Prebulk

Storage Temperature: M20_C

TESTS	REQUIREMENTS	RESULTS	Units
17405 - Bioburden (Sandoz)			
Result	Result <= 30	0	CFU/100ml
221142 - PPG Antifoam Determination in Type B Meningoccal Samples			
Result	Result <= 10	<10	ppm
238751 - ELISA E. Coli			
Result		61,7	ng/ml
35325 - pH (Sandoz)			
Result	6,5 <= Result <= 7,5	7,0	
35339 - Conductivity (Sandoz)			
Result	15000 <= Result <= 17300	16285	microS/cm
46569 - Endotoxin (Sandoz)			
Endotoxin		<5,000	UI/ml
63441 - Purity SDS-PAGE (Sandoz)			
Result	Result >= 88	92	%
63472 - Integrity HPLC (Sandoz)			
Result	Result >= 90	98	%
63475 - Identity and HCP WB (Sandoz)			
HCP	Equal to Conforme	Conforme	
Identity	Equal to Positiva	Positiva	
AMG_03 - Nucleic acids			
Result		<1014,3000	pg/ml
CQS_122 - Determination of Protein Content - Micro BCA Method			
Result	900 <= Result <= 2700	1605	mcg/ml
CQS_30 - Osmolarity according to USP and PE			
Result	240 <= Result <= 360	302	mOsm/Kg
CQS_38_D_P - DNA/ Proteins			
Result	Result <= 10	<1	pg/mcg
CQS_38_ES_P - Endotoxin/mcg Proteins			
Result	Result <= 0,16	<0,003	UI/mcg
CQS_38_E_C - ELISA/Proteic Concentration			
Result	Result <= 200	38	ppm
PYL_22 - IPTG			
Risultato	Result <= 10	<10	ppm

Sample Review Date: 17/05/2012

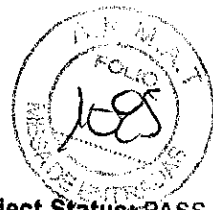
Sample Reviewed by: Ornella Scall

Last Changed Date: 17/05/2012

0121-06C3-0000-0232

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

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



Project Status: PASS

Project Name: M-MBAS_050-B033999-1

Product: MBAS_050 - Men B Recombinant Protein 961c (Sandoz)

Batch: B033999

Grade: MBAS_050 - Prebulk

Storage Temperature: M20_C

TESTS	REQUIREMENTS	RESULTS	Units
17405 - Bioburden (Sandoz) Result	Result <= 30	0	CFU/100ml
221142 - PPG Antifoam Determination in Type B Meningoccal Samples Result	Result <= 10	<10	ppm
238751 - ELISA E. Coll Result		19,9	ng/ml
35325 - pH (Sandoz) Result	6,5 <= Result <= 7,5	7,1	
35339 - Conductivity (Sandoz) Result	15000 <= Result <= 17300	15687	microS/cm
46569 - Endotoxin (Sandoz) Endotoxin/Protein	Result <= 0,16	<0,002	UI/mcg
63439 - Purity and Integrity SDS-PAGE (Sandoz) Integrity	Result >= 70	82	%
Purity	Result >= 90	96	%
63470 - Integrity HPLC (Sandoz) Result	Result >= 89	95	%
63473 - Identity and HCP WB (Sandoz) HCP	Equal to Conforme	Conforme	
Identity	Equal to Positiva	Positiva	
83613 - Protein (Sandoz) Protein	1000 <= Result <= 3000	2499	mcg/ml
AMG_03 - Nucleic acids Result		<787,5000	pg/ml
CQS_30 - Osmolarity Determination According USP XXIII Result	240 <= Result <= 360	283	mOsm/Kg
CQS_38_D_P_SAND - DNA/ Proteins Result	Result <= 10	<0,3	pg/mcg
CQS_38_E_C_SAND - ELISA/Proteic Concentration Result	Result <= 200	8	ppm
PYL_22 - IPTG Resultado	Result <= 10	<10	ppm

Sample Review Date: 24/05/2012

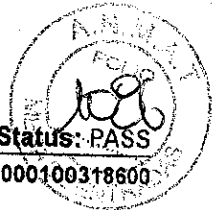
Last Changed Date: 24/05/2012

Sample Reviewed by: Ornella Scali

0121-06C3-0000-0232

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

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



Project Name: OMVZ_405_410-03-040-1

Project Status: PASS

Product: OMVZ_405_410 - Men B OMV NZ vaccine for MenB Recombinant- Bulk Concentrated

Process Order: 000100318600

Batch: 03-040

SAP Material: RMEB33015 - OMV NZ NEW SEED FILTR. PER MENB RICOMB.

LIMS Lot: 98235

SAP Lot Number: 3000282693

Expiry date: 18/10/2013

Grade: OMVZ_405 - Pre-filtration Final Bulk

Storage Temperature: 2_8_C

TESTS	REQUIREMENTS	RESULTS	Units
CQS_117FR - Bioburden (Membrane Filtration)			
Result TAMC	Result <= 1	0	CFU/10ml
Result TYMC	Result <= 1	0	CFU/10ml
Exponential Result TAMC		0,0	CFU/10ml
Exponential Result TYMC		0,0	CFU/10ml

Sample Review Date: 10/09/2012

Sample Reviewed by: Dr. Massimo Mancini
Quality Control Manager

Last Changed Date: 17/12/2012

Grade: OMVZ_410 - Bulk Concentrato Sterile

Storage Temperature: 2_8_C

TESTS	REQUIREMENTS	RESULTS	Units
AMG_03 - Nucleic acids			
Result		0,8857	mcg/ml
AMG_19_NZ - Determination of Proteic Antigens by Western blot method OMV (NZ)			
Result	Equal to Conforme	Conforme	
Result Class 1 (P1.4)	Equal to Presente	Presente	
Result Class 3 (ST 4)	Equal to Presente	Presente	
Result Class 5 (Opc)	Equal to Presente	Presente	
Result LPS 3,7,9	Equal to Presente	Presente	
AMG_26 - SDS-PAGE			
presence 70 kDa (FrpB)	Equal to Presente	Presente	
result	Result >= 67	77	%
result 70kDa (FrpB)	Result <= 5	2	%
result 80kDa (Omp85)	1 <= Result <= 4	2	%
result class1	17 <= Result <= 25	21	%
result class 3 + FbdA	29 <= Result <= 55	41	%
result class 4	4 <= Result <= 10	6	%
result class 5	1 <= Result <= 5	1	%
result NspA	1 <= Result <= 7	3	%
AMG_27 - LPS			
LPS Result		128,8	mcg/ml
LPS/Protein Result	0,05 <= Result <= 0,15	0,12	mcg/mcg
CQS_149 - Endotoxin			
Result		625000,000	UI/ml
CQS_155 - Sucrose Determination in Suspensions and Other Solutions			
Result	2,7 <= Result <= 4,1	3,3	%
CQS_194 - Lowry Protein in MenB			
Result	450 <= Result <= 1320	1093	mcg/ml
CQS_195 - Deoxicholate Determination in MenB			
Result	0,1 <= Result <= 0,4	0,1	mcg/mcg
CQS_38_D_P2 - DNA/protein			
Risultato	Result <= 0,010	0,001	mcg/mcg
CQS_38_EN_PR - endotoxin/protein			
Risultato	Result < 1000	572	UI/mcg
CQS_64 - pH Determination, Potentiometric Method			
Result	7,0 <= Result <= 8,3	7,7	
CQS_90 - Appearance in Lyophile or Liquid Pharmaceutical Products			
Result	Equal to Conforme	Conforme	
CST_01F - Sterility (Membrane Filtration)			
Result	Equal to Sterile	Sterile	

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

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

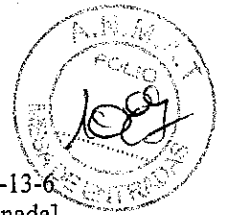
Sample Review Date: 17/12/2012

Sample Reviewed by: Dr. Massimo Mancini
Quality Control Manager

Last Changed Date: 17/12/2012

CofA Printed on: 14/08/2014

14 AGO 2014

**Pregunta 5**

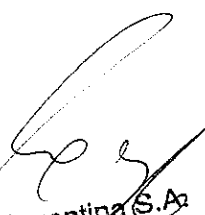
En cuanto a la valoración del título de anticuerpos post-vacunación, se solicita aclarar cuánto tiempo después de la última dosis, se realizaron los dosajes para valorar títulos de Anticuerpos por ELISA.

Respuesta de Novartis

En los estudios de Bexsero se utilizó enzimoimmunoensayo (ELISA) sólo para medir la respuesta inmune a 287-953, un antígeno proteico presente en la formulación Bexsero.

La respuesta inmunitaria a los otros antígenos de la vacuna del serogrupo B se midió usando el ensayo bactericida en suero con complemento humano (hSBA).

En general, para los momentos definidos en los protocolos de estudio, la respuesta inmune contra los antígenos de la vacuna del serogrupo B se evaluó 1 mes después de la vacunación. Una consideración general de los momentos para la evaluación por ELISA de la respuesta de anticuerpos contra el antígeno 287-953 de la vacuna después de la vacunación, en todos los grupos de edad de los sujetos que recibieron Bexsero, se proporciona en Tabla Q5, a continuación.


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


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

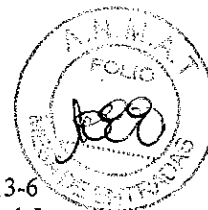


Tabla Q5 Consideración general de los momentos para la evaluación de respuesta inmunitaria medida por ELISA en los estudios de Bexsero

Estudio	Momentos		
	Momentos de vacunación	Otros momentos de vacunación	Momentos para la evaluación de inmunogenicidad medida por ELISA
<i>Lactantes, niños pequeños y niños (sujetos de 2 meses de edad a 11 años de edad)</i>			
V72P6/V72P6E1	2, 4, 6 mde	6 m después de la 3 ^{ra} dosis 28 m después de la 4 ^{ta} dosis	1m después de la 2 ^{da} dosis 1m después de la 3 ^{ra} dosis 1m después de la 4 ^{ta} dosis 28m después de la 4 ^{ta} dosis 1m después de la 4 ^{ta} dosis 20m después de la 5 ^{ta} dosis
	12 mde	28 m después de la 1 ^{ra} dosis 2 m después de la 2 ^{da} dosis	1m después de cada dosis 18m después de la 3 ^{ra} dosis
	40, 42 mde	-	1m después de la 2 ^{da} dosis 18m después de la 2 ^{da} dosis
	60, 62 mde	-	1m después de la 2 ^{da} dosis
V72P9/V72P9E1	6, 8, 12 mde	28 m después de la 3 ^{ra} dosis	1m después de la 2 ^{da} dosis 1m después de la 3 ^{ra} dosis 28m después de la 3 ^{ra} dosis 20m después de la 4 ^{ta} dosis
	40, 42 mde	-	1m después de cada dosis 18m después de la 2 ^{da} dosis
	60, 62 mde	-	1m después de la 2 ^{da} dosis
V72P12/V72P12E1	2, 3, 4 mde	8 m después de la 3 ^{ra} dosis	1m después de la 3 ^{ra} dosis 8m después de la 3 ^{ra} dosis 1m después de la 4 ^{ta} dosis
	2, 3, 4 mde	14 m después de la 3 ^{ra} dosis	1m después de la 3 ^{ra} dosis 14m después de la 3 ^{ra} dosis 1m después de la 4 ^{ta} dosis
	2, 3, 4 mde	20 m después de la 3 ^{ra} dosis	1m después de la 3 ^{ra} dosis 20m después de la 3 ^{ra} dosis 1m después de la 4 ^{ta} dosis
	2, 4, 6 mde	6 m después de la 3 ^{ra} dosis	1m después de la 3 ^{ra} dosis 6m después de la 3 ^{ra} dosis 1m después de la 4 ^{ta} dosis
	2, 4, 6 mde	12 m después de la 3 ^{ra} dosis	1m después de la 3 ^{ra} dosis 12m después de la 3 ^{ra} dosis 1m después de la 4 ^{ta} dosis
	2, 4, 6 mde	18 m después de la 3 ^{ra} dosis	1m después de la 3 ^{ra} dosis 18m después de la 3 ^{ra} dosis 1m después de la 4 ^{ta} dosis
	12, 14mde	-	1m después de cada dosis
	18, 20mde	-	1m después de cada dosis
	24, 26mde	-	1m después de cada dosis

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

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



Estudio	Momentos		
	Momentos de vacunación	Otros momentos de vacunación	Momentos para la evaluación de inmunogenicidad medida por ELISA
V72P13/V72P13E1/V72P13E2	2, 4, 6 mde	6m después de la 3 ^{ra} dosis	1m después de la 3 ^{ra} dosis 6m después de la 3 ^{ra} dosis 1m después de la 4 ^{ta} dosis 12m después de la 4 ^{ta} dosis
	2, 4, 6 mde	6m después de la 3 ^{ra} dosis	1m después de la 3 ^{ra} dosis 6m después de la 3 ^{ra} dosis 1m después de la 4 ^{ta} dosis 12m después de la 4 ^{ta} dosis
	12, 14 mde	12m después de la 2 ^{da} dosis	1m después de cada dosis 12m después de la 2 ^{da} dosis 1m después de la 3 ^{ra} dosis 6m después de la 3 ^{ra} dosis-
	13, 15 mde	12m después de la 2 ^{da} dosis	1m después de cada dosis 12m después de la 2 ^{da} dosis 1m después de la 3 ^{ra} dosis 6m después de la 3 ^{ra} dosis
	24, 26 mde	-	1m después de la 2 ^{da} dosis 6m después de la 2 ^{da} dosis
Adolescentes y Adultos (Sujetos desde 11 años de edad y más)			
V72P10/V72P10E1	0, 1m	-	1m después de cada dosis 23m después de la última dosis
	0, 1, 2m	-	1m después de cada dosis 22m después de la última dosis
	0, 1, 6m	-	1m después de cada dosis 18m después de la última dosis
	0, 2m	-	1m después de cada dosis 22m después de la última dosis
	0, 2, 6m	-	1m después de cada dosis 18m después de la última dosis
	0, 6m	-	1m después de cada dosis 18m después de la última dosis
	0m	-	1m después de cada dosis 24m después de la última dosis
	6m	-	1m después de cada dosis 18m después de la última dosis
V72P5	0, 1, 2m	-	1m después de la 2da dosis 1m después de la 3ra dosis 6m después de la 3ra dosis

Abreviaturas: m = meses; mde = meses de edad.

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

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



Pregunta 6

Solicitamos informe cuánto tiempo continuaron dosando el valor de anticuerpos (> 1,5) para valorar la memoria inmunológica de la vacuna.

Respuesta de Novartis

En todos los estudios Bexsero, la respuesta inmune medida por hSBA $\geq 1:4/1:5$ contra los antígenos del serogrupo B de la vacuna fue evaluada 1 mes después de la finalización del ciclo de vacunación primario con Bexsero y 1 mes después de otros momentos de vacunación, con base en los protocolos individuales de estudio. Una consideración general de todos los momentos en los que se administró la vacuna, así como los momentos para la evaluación de la persistencia de anticuerpos en todos los estudios Bexsero, se proporciona en la Tabla Q6, a continuación.

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

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



Tabla Q6 Consideración general de los momentos para la vacunación en estudios clínicos de Bexsero

Estudio	Momentos de vacunación	Otros momentos de vacunación ^a	
<i>Lactantes, niños pequeños y niños (sujetos de 2 meses de edad a 11 años de edad)</i>			
V72P6/V72P6E1	2,4,6 mde ^b	6m después de la 3 ^{ra} dosis	28m después de la 4 ^a dosis
	12 mde	28, 30m después de la 1 ^{ra} dosis	-
	40, 42 mde	18m después de la 2 ^{da} dosis	-
	60, 62 mde	-	-
V72P9/V72P9E1	6, 8, 12 mde ^c	28m después de la 3 ^{ra} dosis	-
	40, 42 mde	18m después de la 2 ^{da} dosis	-
	60, 62 mde	-	-
V72P12/V72P12E1 ^d	2, 3, 4 mde	8m después de la 3 ^{ra} dosis	-
	2, 3, 4 mde	14m después de la 3 ^{ra} dosis	-
	2, 3, 4 mde	20m después de la 3 ^{ra} dosis	-
	2, 4, 6 mde	6m después de la 3 ^{ra} dosis	-
	2, 4, 6 mde	12m después de la 3 ^{ra} dosis	-
	2, 4, 6 mde	18m después de la 3 ^{ra} dosis	-
	12, 14 mde	-	-
	18, 20 mde	-	-
V72P13/V72P13E1/ V72P13E2	2, 4, 6 mde ^e	6m después de la 3 ^{ra} dosis	-
	12, 14 mde ^f	12m después de la 2 ^{da} dosis	-
	13,15 mde ^f	12m después de la 2 ^{da} dosis	-
	24, 26 mde ^g	-	-
V72P16	2, 3, 4 mde	8m después de la 3 ^{ra} dosis	-
	12 mde	-	-
	12, 13 mde	-	-
V72P10	0, 1 m ^h	-	-
	0, 1, 2 m ^h	-	-
	0, 1, 6 m ^h	-	-
	0, 2 m ^h	-	-
	0, 2, 6 m ^h	-	-
	0, 6 m ^h	-	-
	0 m ^h	-	-
6 m ^h	-	-	
V72P5	0, 1, 2m	-	-
V72P4	0, 2, 6 m	-	-

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

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

