

Copia certificada

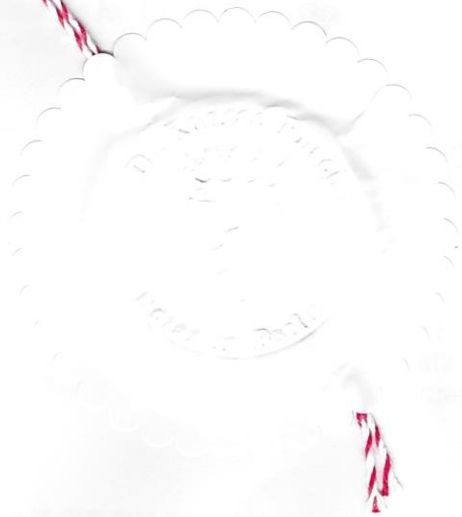
Esta fotocopia es una reproducción completa y fiel de la Copia Certificada, lo que certifico oficialmente.

Berlín, 12 de mayo de 2025



Dr. Konrad Rusch

Notario





Bezirksregierung Düsseldorf

Zertifikat-Nr./Certificate no:
DE_NW_03_GMP_2025_0012

Aktenzeichen/Reference Number:
24.05.05.01-Bayer

BESTÄTIGUNG DER ÜBEREINSTIMMUNG EINES HERSTELLERS MIT GMP

Teil 1

Ausgestellt nach einer Inspektion gemäß

- Art. 111 (5) der Richtlinie 2001/83/EG
- Art. 15 der Richtlinie 2001/20/EG

Die zuständige deutsche Überwachungsbehörde bestätigt:

Der Hersteller
Bayer AG
(LOC-100001505)

Anschrift der Betriebsstätte
Bayer AG, Werksteil Elberfeld
Friedrich-Ebert-Straße 217-333
42117 Wuppertal
Deutschland
(LOC-100023212)

- wurde im Rahmen der nationalen Arzneimittelüberwachung inspiziert in Verbindung mit der Herstellungserlaubnis Nr. DE_NW_03_MIA_2025_0008 gemäß
- Art. 13 der Richtlinie 2001/20/EG

- Ist Wirkstoffhersteller und wurde inspiziert gemäß
- Art. 111 (1) der Richtlinie 2001/83/EG

Aufgrund der aus der letzten Inspektion vom 08. Januar 2025 gewonnenen Erkenntnisse wird für die oben genannte Betriebsstätte des Herstellers die Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe festgestellt, die sich aus

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER

Part 1

Issued following an inspection in accordance with

- Art. 111 (5) of Directive 2001/83/EC
- Art. 15 of Directive 2001/20/EC

The competent authority of GERMANY confirms the following:

The manufacturer
Bayer AG
(LOC-100001505)

Site address
Bayer AG, Werksteil Elberfeld
Friedrich-Ebert-Straße 217-333
42117 Wuppertal
Germany
(LOC-100023212)

- has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. DE_NW_03_MIA_2025_0008 in accordance with
- Art. 13 of Directive 2001/20/EC

- Is an active substance manufacturer that has been inspected in accordance with
- Art. 111 (1) of Directive 2001/83/EC

From the knowledge gained during the inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on 08. January 2025, it is considered that it complies with the principles of Good Manufacturing Practice for active substances referred to in



- Richtlinie 2003/94/EG

- Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG

- Directive 2003/94/EC

- Article 47 of Directive 2001/83/EC

einhält.

Dieses Zertifikat bestätigt den Status der Betriebsstätte zum Zeitpunkt der oben genannten Inspektion. Es sollte nicht zur Bestätigung der Übereinstimmung herangezogen werden, wenn seit der genannten Inspektion mehr als drei Jahre vergangen sind; Diese Gültigkeitsdauer kann jedoch den Grundsätzen des Risikomanagements entsprechend durch einen Eintrag in das Feld Einschränkungen/Klarstellungen verkürzt oder verlängert werden. Aktualisierungen von Einschränkungen/Klarstellungen können über die E u d r a G M D P - W e b s i t e (<http://eudragmdp.ema.europa.eu/>) eingesehen werden. Das Zertifikat ist nur bei Vorlage sämtlicher Seiten inklusive der Teile 1 und 2 gültig. Die Echtheit dieses Zertifikates kann in EudraGMDP überprüft werden. Ist dieses Zertifikat dort nicht eingetragen, kann ggf. die ausstellende Behörde kontaktiert werden.

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above. It should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection. However, this period of validity may be reduced or extended using regulatory management principles by an entry in the Restriction or Clarifying remarks field. Updates to restriction or clarifying remarks can be identified through the E u d r a G M D P w e b s i t e (<http://eudragmdp.ema.europa.eu/>). This certificate is valid only when presented with all pages and both parts 1 and 2. The authenticity of this certificate may be verified in EudraGMDP. If it does not appear, please contact the issuing authority.



- Humanarzneimittel
- Prüfpräparate zur Anwendung am Menschen der Phasen I, II, III
- Wirkstoffe

1 HERSTELLUNGSTÄTIGKEITEN

1.4 Andere Produktart oder Herstellungstätigkeit

1.4.1 Herstellung von:

1.4.1.3 Andere

1. Biotechnologische Wirkstoffe
gem. §4 Abs.19 AMG:
a) Rekombinante, humane, monoklonale Antikörper&Antikörperfragmente, Proteine sowie Fusionsproteine. Herstellung in Geb.151 (Zellbiol. Technikum151), Geb.46 (Zellbiol. Technikum)& in Geb.226 (Biotechnikum- nur Proteinaufbereitung) statt.
b) Konjugationsprodukte v. rekombinanten humanen monoklonalen humanen Antikörpern&Antikörperfragmenten, Proteinen sowie Fusionsproteinen m. pharmakologisch wirksamen, niedermolekularen Substanzen (u.a. m. einem Linker&Toxophor). Die Konjugation erfolgt in Geb.151 (Zellbiol. Technikum), Geb.226 (Biotechnikum)& Geb.132.
c) Gentherapeutika als ATMP
Die Herstellungstätigkeit umfasst ausschließlich die Chargenfreigabe des Fertigprodukts.
2. Chemische Wirkstoffe:
a) auch mikronisiert (Geb.132)
b) auch gem. § 13 Abs. 1 Nr. 3 AMG, bei deren Synthese im Werk Bergkamen auch Mikroorganismen eingesetzt wurden, finalisiert im Werk Elberfeld

1.6 Qualitätskontrolle

- 1.6.1 Mikrobiologisch: Sterilität
- 1.6.2 Mikrobiologisch: Prüfung nicht steriler Produkte
- 1.6.3 Chemisch/Physikalisch
- 1.6.4 Biologisch

- Human Medicinal Products
- Human Investigational Medicinal Products for phase I,II,III
- Substances

1 MANUFACTURING OPERATIONS

1.4 Other products or manufacturing activity

1.4.1 Manufacture of:

1.4.1.3 Other

1. Biotechnological API acc. to § 4 (19) AMG:
a) Recombinant, human, monoclonal antibodies & fragments of antibodies, proteins and fusion proteins. Manufacturing in building 151 (Cell Culture Pilot Plant 151), 46 (Cell Culture Pilot Plant) & 226 (Biologics Pilot Plant- protein purification only).
b) Conjugation products of recombinant human monoclonal antibodies and antibody fragments, proteins and fusion proteins with pharmacologically effective, low-molecular-weight substances (e.g. with a linker & toxophore). Conjugation in building 151 (Cell Culture Pilot Plant), 226 (Biologics Pilot Plant) & 132.
c) Gene therapeutics as ATMP
The manufacturing activity exclusively includes batch release of the finished product.
2. Chemical API:
a) including micronization (building 132)
b) including acc. to § 13 (1) No. 3 AMG, where during synthesis in the Bergkamen site also microorganisms were used, finalized in Elberfeld Site

1.6 Quality control testing

- 1.6.1 Microbiological: sterility
- 1.6.2 Microbiological: non-sterility
- 1.6.3 Chemical/Physical
- 1.6.4 Biological



2 EINFUHR VON ARZNEIMITTELN

2.2 Chargenfreigabe für eingeführte Arzneimittel

2.2.1 Sterile Produkte

2.2.1.1 aseptisch hergestellt

2.2.3 Biologische Arzneimittel

2.2.3.3 Somatische Zelltherapeutika

2.2.3.4 Gentherapeutika

2.3 Andere Einfuhrtätigkeiten

2.3.1 Betriebsstätte der physischen Einfuhr

2.3.3 Biologischer Wirkstoff

2.3.4 Andere

2.3.4 Biologischer Wirkstoff

Erlaubnispflichtig gemäß § 13 Abs. 1 AMG:

- (1) Anti-a2AP (Bay 3018250)
- (2) IgG-ANP (Bay 2701250)
- (3) Anti-CCR8 (Bay 3375968)
- (4) anti-Sema 3A (Bay 3401016).

Ausliefernde Firmen:

Nr. 1-4: Bayer Healthcare LLC, 800 Dwight Way, Berkeley, CA 94710 USA (bis 26.03.2027).

2 IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS

2.2 Batch certification of imported medicinal products

2.2.1 Sterile Products

2.2.1.1 Aseptically prepared

2.2.3 Biological products

2.2.3.3 Cell therapy products

2.2.3.4 Gene therapy products

2.3 Other importation activities

2.3.1 Site of physical importation

2.3.3 Biological Active Substance

2.3.4 Other

2.3.4 Biological Active Substance

Subject to permission in accordance with sect 13 (1) AMG:

- (1) Anti-a2AP (Bay 3018250)
- (2) IgG-ANP (Bay 2701250)
- (3) Anti-CCR8 (Bay 3375968)
- (4) anti-Sema 3A (Bay 3401016).

Delivering companies:

No. 1-4: Bayer Healthcare LLC, 800 Dwight Way, Berkeley, CA 94710 USA (until 26/03/2027).

Einschränkungen oder klarstellende Anmerkungen betreffend den Umfang des Zertifikats:

Anmerkungen: Wirkstoffherstellung: Das Zertifikat gilt für folgende Wirkstoffe:

a) biologische Wirkstoffe

Acarbose

Monoklonale Antikörper, Antikörperfragmente, Proteine und Fusionsproteine sowie deren Konjugationsprodukte

b) chemische Wirkstoffe

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin HCl

Ciprofloxacin hydriert

Copanlisib Dihydrochlorid

DTPA (Diäthylentriaminpentaessigsäure)

Sevabertinib (mEGFR/Bay2927088)

Finerenone

Fludarabin Phosphat

Iloprost

Miglitol

Molidustat Natrium

Moxifloxacin HCl

Nifedipin

Nifurtimox

Nimodipin

Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of this certificate:

Comments: Manufacturing of active substances: The certificate is valid for following active substances:

a) biological active substances

Acarbose

Monoclonal antibodies, antibody fragments, proteins and fusion proteins and their conjugates products

b) chemical active substances

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin HCl

Ciprofloxacin hydrated

Copanlisib Dihydrochlorid

DTPA (Diethylentriamine pentaacetic acid)

Sevabertinib (mEGFR/Bay2927088)

Finerenone

Fludarabine phosphate

Iloprost

Miglitol

Molidustat Natrium

Moxifloxacin HCl

Nifedipine

Nifurtimox

Nimodipine

Nisoldipine



Nisoldipin
Nitrendipin
Ramatroban
Regorafenib
Riociguat
Rivaroxaban
Sorafenib Tosylat
Vardenafil
Vericiguat

Nitrendipine
Ramatroban
Regorafenib
Riociguat
Rivaroxaban
Sorafenib Tosylate
Vardenafil
Vericiguat

Das Zertifikat gilt auch für die Qualitätskontrolle von Wirkstoffen, Prüfpräparaten und folgenden Fertigarzneimitteln:
- Afibercept (Eylea)
- Bifonazol
- Larotrectinib sulfat (nur analytische QC-Prüfung)

The certificate include also quality control of active ingredients, human investigational medicinal products and following finished medicinal products:

- Afibercept (Eylea)
- Bifonazole
- Larotrectinib sulphate (only analytical QC-testing)

Qualitätskontrolle: Die Prüfung erfolgt in den Prüflaboratorien der Bayer AG in Wuppertal:
- Friedrich-Ebert-Str. 217-333, 42117 Wuppertal
Hinsichtlich Methoden der Qualitätskontrolle wird auf die aktuelle Herstellungserlaubnis verwiesen.

Quality Control testing: Testing is carried out in quality control labs of Bayer AG in Wuppertal:
- Friedrich-Ebert-Str. 217-333, 42117 Wuppertal
Quality control testing methods are listed in the current manufacturing licence.

27. Januar 2025

Im Auftrag

Name und Unterschrift des Bearbeiters der zuständigen Behörde

Dr. Stefan Fiebig
Bezirksregierung Düsseldorf
Dezernat 24
Am Bonnhof 35
40474 Düsseldorf
Deutschland

Tel.: +49(0)211 475-5267

27 January 2025

On behalf

Name and signature of the authorised person of the Competent Authority

Dr. Stefan Fiebig
Bezirksregierung Düsseldorf
Dezernat 24
Am Bonnhof 35
40474 Düsseldorf
Deutschland

Tel.: +49(0)211 475-5267



Unterschrift: Dr. Stefan Fiebig

Traducción del alemán

<El documento siguiente ha sido otorgado en dos idiomas, alemán e inglés. La traducción se basa en el texto alemán.>

Copia certificada-

Jefatura del Distrito de Düsseldorf

Núm. de certificado:
DE_NW_03_GMP_2025_0012

Núm. de referencia:
24.05.05.01-Bayer

CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE LAS NORMAS DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN (GMP)

Parte 1

Otorgado después de realizar una inspección de acuerdo con

- Art. 111 (5) de la Directiva 2001/83/CE
- Art. 15 de la Directiva 2001/20/CE

La autoridad competente de Alemania confirma que:

el fabricante

Bayer AG <S.A.>
(LOC-100001505)

dirección del sitio de fabricación:

Bayer AG, Sede de Elberfeld
Friedrich-Ebert-Strasse 217-333
42117 Wuppertal
Alemania
(LOC-100001505)

*ha sido inspeccionado en el marco del Programa nacional de Control de Medicamentos con respecto a la licencia de fabricación núm.

DE_NW_03_MIA_2025_0008, de acuerdo con:

- el Art. 13 de la Directiva 2001/20/CE

*es fabricante de principios activos y ha sido inspeccionado de acuerdo con:

- el Art. 111 (1) de la Directiva 2001/83/CE

En base a los conocimientos obtenidos de la última inspección efectuada el día 08 de enero de 2025, se considera que el sitio de fabricación arriba indicado del fabricante cumple las normas de Buenas Prácticas de Fabricación incluidas en los principios y directrices en materia de Buenas Prácticas de Fabricación de acuerdo con

<firma>

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Düsseldorf

- la Directiva 2003/94/CE,
- el Artículo 47 de la Directiva 2001/83/CE.

Este certificado refleja el estado del sitio de fabricación en el momento de efectuar la inspección arriba citada. No deberá utilizarse para confirmar el cumplimiento en el caso de que hayan pasado más de tres años desde la inspección indicada. Sin embargo, este periodo de validez puede acortarse o ampliarse de acuerdo con los principios de gestión de riesgos mediante una entrada en la casilla restricciones/notas aclaratorias. Las actualizaciones de las restricciones/notas aclaratorias pueden ser vistas en el sitio web de EudraGMDP (<http://eudragmdp.ema.europa.eu/>). Este certificado no es válido si no se presentan todas las páginas, incluyendo las partes 1 y 2. La autenticidad del presente certificado puede ser verificada en EudraGMDP. En el caso de que este certificado no esté registrado allí, se puede ponerse en contacto con la autoridad competente en su caso.

<firma>

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Düsseldorf

Parte 2

- * Productos medicinales para uso humano
- * Productos medicinales en investigación para uso humano para ensayos clínicos de las fases I, II, III
- * Principios activos

1. ACTIVIDADES DE FABRICACIÓN:

1.4 Otros productos o actividades de fabricación

1.4.1 Fabricación de:

1.4.1.3 Otros

1. Principios activos biotecnológicos, de acuerdo con el Art. 4 inc. 19 AMG:

a) Anticuerpos monoclonales recombinantes humanos y fragmentos de anticuerpos, proteínas y proteínas de fusión. La fabricación se realiza en los edificios núm. 151 (Departamento Técnico de Biología Celular 151), núm. 46 (Departamento Técnico de Biología Celular) y núm. 226 (Departamento Técnico Biológico – sólo preparación de proteínas)

b) Productos de conjugación de anticuerpos monoclonales humanos y fragmentos de anticuerpos, proteínas y proteínas de fusión con sustancias con efecto farmacológico, de bajo peso molecular (con un enlazador y toxophor, entre otras cosas). La conjugación se realiza en los edificios núm. 151 (Departamento Técnico de Biología Celular), núm. 226 (Departamento Técnico Biológico) y núm. 132.

c) Medicamentos de terapia génica como ATMP. La actividad de fabricación comprende exclusivamente la liberación de lotes del producto acabado.

2. Principios activos químicos:

a) también micronizados (edificio núm. 132)

b) también de acuerdo con el Art. 13 inc. 1 núm. 3 AMG, en cuya síntesis en la sede de Bergkamen se usaron también microorganismos, finalizados en la sede de Elberfeld.

1.6 Control de calidad

1.6.1 *Métodos microbiológicos: esterilidad*

1.6.2 *Métodos microbiológicos: control de productos no estériles*

1.6.3 *Métodos físicos/químicos*

1.6.4 *Métodos biológicos*

<firma>

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Düsseldorf

Parte 2 – IMPORTACION DE PRODUCTOS MEDICINALES EN INVESTIGACIÓN

2.2 Liberación de lotes de productos medicinales en investigación importados

2.2.1 Productos estériles

2.2.1.1 Fabricados en condiciones asépticas

2.2.3 Productos medicinales biológicos

2.2.3.3 Medicamentos de terapia celular somática

2.2.3.4 Medicamentos de terapia génica

2.3 Otras actividades de importación

2.3.1 Sitio de la importación física

2.3.4 Otros

2.3.4 Principio activo biológico

Sujeto a autorización conforme al Art. 13 inc. 1 AMG

(1) Anti-a2AP (Bay 3018250))

(2) IgG-ANP (Bay 2701250)

(3) Anti-CCR8 (Bay 3375968)

(4) Anti-Sema (Bay 3401016)

Empresas distribuidoras:

Núms. 1-4: Bayer Healthcare LLC, 800 Dwight Way,
Berkeley, CA 94710 EE.UU. (hasta 26.03.2027)

Restricciones o notas aclaratorias relativas al alcance del presente certificado:

Notas: Fabricación de principios activos: Este certificado abarca los principios activos siguientes:

a) Principios activos biológicos:

Acarbosa

Anticuerpos monoclonales, fragmentos de anticuerpos, proteínas y proteínas de fusión y los productos de conjugación de los mismos

b) Principios activos químicos:

Ciproflaxina

Hidrocloruro de ciprofloxacina

Ciproflaxina hidratado

Dihidrocloruro de copanlisib

DTPA (ácido penta-acético de dietilenotriamina)

Sevabertinib (mEGFR/Bay2927088)

Finerenone

Fosfato de fludarabina

Iloprost

Miglitol

Molidustat sodio

Hidrocloruro de moxifloxacina

Nifedipina

Nifurtimox

Nimodipina

<firma>

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Düsseldorf

Nitrendipina
Ramatroban
Regorafenib
Riociguat
Rivaroxaban
Sorafenib Tosylate
Vardenafil
Vericiguat

El certificado incluye también el control de calidad de principios activos, productos medicinales en investigación y los medicamentos acabados siguientes:

- Aflibercept (Eylea)
- Bifonazol
- Sulfato de larotrectinib (sólo control de calidad analítico)

Control de calidad: El control se realiza en los laboratorios de control de Bayer AG de Wuppertal:

-Friedrich-Ebert-Str. 217-333, 42117 Wuppertal

Los métodos del control de calidad son detallados en la licencia de fabricación actual.

27 de enero de 2025

Por orden,

<firma>

Nombre y Firma de la persona autorizada de la autoridad competente:

Dr. Stefan Fiebig
Jefatura del Distrito de Düsseldorf
Departamento 24
Am Bonnhof 35
40474 Düsseldorf
Alemania

Telf. +49(0)211 475-5267

DE_NW_03_GMP_2025_0012 27.01.2025 Firma: Dr. Stefan Fiebig

Página 5 de 5

<firma>

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Düsseldorf

Página 6:

<selo redondo>

Jefatura del Distrito de Düsseldorf

Reverso:

<selo redondo>

Jefatura del Distrito de Düsseldorf

Es copia fiel y completa de su matriz.
Düsseldorf, a 26 de marzo de 2025

Jefatura del Distrito de Düsseldorf
Por orden,
<firma>
(Rosendahl)

Por la presente, certifico que la traducción que antecede
corresponde literalmente al texto alemán contenido
en el documento adjunto.

Berlín, a 02 de mayo de 2025



Beate Staib, traductora jurada del alemán, inglés y español



Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
 2. ist unterschrieben von Dr. Konrad R u s c h

 3. in seiner Eigenschaft als Notar in Berlin

 4. sie ist versehen mit dem Siegel
des Notars

- Bestätigt
5. in Berlin 6. am 25. März 2026
 7. durch die Präsidentin des Landgerichts in Berlin II
 8. unter Nr. 9101a E-F 3320/26
 9. Siegel

10. Unterschrift
Im Auftrag



(S ä c k e r)

Vorsitzender Richter am Landgericht

