

Copia certificada

Notario

Dr. Konrad Rusch

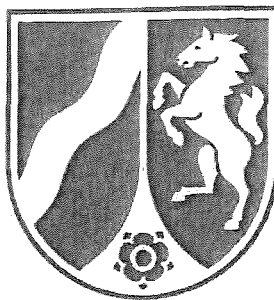
Lennéstraße 9, 10785 Berlin

Esta copia es una reproducción completa y verdadera del original, lo que certifico oficialmente.

Berlín, a día 21 de marzo de 2023



Dr. Konrad Rusch
Notario



Bezirksregierung Düsseldorf

Zertifikat-Nr./Certificate no:
DE_NW_03_GMP_2023_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-100001505)

- wurde im Rahmen der nationalen Arzneimittelüberwachung inspiziert in Verbindung mit der Herstellungserlaubnis Nr. DE_NW_03_MIA_2022_0037 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 18. Januar 2023 gewonnenen Erkenntnisse wird für die oben genannte Betriebsstätte des Herstellers die Übereinstimmung mit den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis festgestellt, die sich aus

- Richtlinie 2003/94/EG

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)

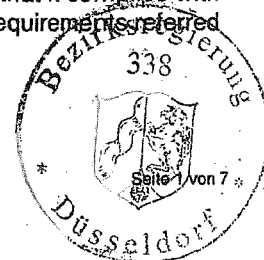
Site address
Bayer AG, Werksteil Elberfeld
Friedrich-Ebert-Straße 217-333
42117 Wuppertal
Germany
(LOC-100001505)

- has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. DE_NW_03_MIA_2022_0037 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 18 January 2023, it is considered that it complies with the Good Manufacturing Practice requirements referred to

- Directive 2003/94/EC



ergeben.

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. Nach Ablauf dieser Zeit sollte mit der zuständigen Behörde Kontakt aufgenommen werden. Das Zertifikat ist nur bei Vorlage sämtlicher Seiten inklusive der Teile 1 und 2 gültig. Die Echtheit dieses Zertifikates kann ggf. durch die ausstellende Behörde bestätigt werden.

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection, after which time the issuing authority should be consulted. This certificate is valid only when presented with all pages and both parts 1 and 2. The authenticity of this certificate may be verified with the issuing authority.



Teil 2

Humanarzneimittel
Arzneipräparate 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 Anderen

1. Biotechnologische Wirkstoffe
gem. § 4 Abs. 19 AMG:

a)

Rekombinante, humane,
monoklonale Antikörper &
Antikörperfragmente. Herstellung
in Gebäude 151

(Zellbiologisches Technikum
151), Gebäude 46

(Zellbiologisches Technikum) &
in Gebäude 226 (Biotechnikum-
nur Proteinaufbereitung) statt.

b)

Konjugationsprodukte von
monoklonalen humanen
Antikörpern mit
pharmakologisch wirksamen,
niedermolekularen Substanzen
(u. a. mit einem Linker &
Toxophor).

Die Konjugation erfolgt in
Gebäude 151 (Zellbiologisches
Technikum), Gebäude 226
(Biotechnikum) & Gebäude 132.

c)

Gentherapeutika als ATMP
Die Herstellungstätigkeit umfasst
ausschließlich die
Chargenfreigabe des
Fertigprodukts.

2. Chemische Wirkstoffe:

a) auch mikronisiert (Gebäude
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

Part 2

- 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.

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 human,
monoclonal antibodies 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 therapy medicinal products
as ATMP

The manufacturing operation
includes only the 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 Chemisch/Physikalisch
1.6.4 Biologisch

1.6.3 Chemical/Physical

1.6.4 Biological



HR VON ARZNEIMITTELN

Chargenfreigabe für eingeführte Arzneimittel

2.2.1 Sterile Produkte

2.2.1.1 aseptisch hergestellt

2.2.3 Biologische Arzneimittel

2.2.3.4 Gentherapeutika

2.3 Andere Einfuhrtätigkeiten

2.3.1 Betriebsstätte der physischen Einfuhr

2.3.4 Andere

2.3.3 Biologischer Wirkstoff

Erlaubnispflichtig gemäß § 13 Abs. 1 AMG:

- (1) anti-ILDR2 (BAY 1905254)
- (2) FXIa Reversal Agent (BAY 2521665)
- (3) COM902 (Anti-TIGIT Antibody)
- (4) Anti-a2AP (Bay 3018250)
- (5) IgG-ANP (Bay 2701250)
- (6) Anti-CCR8 (Bay 3375968)
- (7) anti-Sema 3A (Bay 3401016).

Ausliefernde Firmen:

Nr. 1-7: Bayer Healthcare LLC, 800 Dwight Way, Berkeley, CA 94710 USA (bis 18.03.2025).

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

2.2.3.4 Gene therapy products

2.3 Other importation activities

2.3.1 Site of physical importation

2.3.4 Other

2.3.3 Biological Active Substance

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

- (1) anti-ILDR2 (BAY 1905254)
- (2) FXIa Reversal Agent (BAY 2521665)
- (3) COM902 (Anti-TIGIT Antibody)
- (4) Anti-a2AP (Bay 3018250)
- (5) IgG-ANP (Bay 2701250)
- (6) Anti-CCR8 (Bay 3375968)
- (7) anti-Sema 3A (Bay 3401016).

Delivering companies:

No. 1-7: Bayer Healthcare LLC, 800 Dwight Way, Berkeley, CA 94710 USA (until 18/03/2025).

Einschränkungen oder klarstellende Anmerkungen betreffend den Umfang des Zertifikats:

Anmerkungen: Wirkstoffherstellung: Das Zertifikat gilt für folgende Wirkstoffe:

a) biologische Wirkstoffe

Acarbose

Monoklonale Antikörper und deren

Konjugationsprodukte, Antikörperfragmente;

b) chemische Wirkstoffe

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin HCl

Ciprofloxacin hydriert

Copanlisib Dihydrochlorid

DTPA (Diäthylentriaminpentaessigsäure)

Finerenone

Fludarabin Phosphat

Iloprost

Miglitol

Molidustat Natrium

Moxifloxacin HCl

Nifedipin

Nifurtimox

Nimodipin

Nisoldipin

Nitrendipin

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 and their conjugates, fragments of antibodies;

b) chemical active substances

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin HCl

Ciprofloxacin hydrated

Copanlisib Dihydrochlorid

DTPA (Diethylentriamine pentaacetic acid)

Finerenone

Fludarabine phosphate

Iloprost

Miglitol

Molidustat Natrium

Moxifloxacin HCl

Nifedipine

Nifurtimox

Nimodipine

Nisoldipine

Nitrendipine



Ramatroban
Regorafenib
Vericiguat
Rivaroxaban
Sorafenib Tosylat
Vardenafil
Vericiguat

Ramatroban
Regorafenib
Vericiguat
Rivaroxaban
Sorafenib Tosylat
Vardenafil
Vericiguat

Das Zertifikat gilt auch für die Qualitätskontrolle von Wirkstoffen, Prüfpräparaten und folgenden Fertigarzneimitteln:

- Kallikrein (Padutin)
- Aflibercept (Eylea)
- Rekombinanter Faktor VIII, rF VIII-PF/Kovaltry
- Bifonazol
- Damotocog alfa pegol (Rekombinanter Faktor VIII, rF VIII-N)/Jivi
- Larotrectinib sulfat (nur analytische QC-Prüfung)

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.

Einfuhr-2.2.1.1 bzw. 2.2.3.4: DTX201 (BAY 2599023)

Ausliefernde Firma (erlaubt bis 30.11.2024):
Thermo Fisher Scientific
Fisher Bioservices Division
Unit 1, Woodside, Dunmow Road
Birchanger, Bishop's Stortford
CM23 5 RG
United Kingdom.

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

- Kallikrein (Padutin)
- Aflibercept (Eylea)
- Recombinant Factor VIII, rF VIII-PF/Kovaltry
- Bifonazole
- Damotocog alfa pegol (Recombinant Factor VIII, rF VIII-N)/Jivi
- Larotrectinib sulphate (only analytical QC-testing)

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.

Importation-2.2.1.1 respectively 2.2.3.4: DTX201 (BAY 2599023)

Delivering company (permitted until 30/11/2024):
Thermo Fisher Scientific
Fisher Bioservices Division
Unit 1, Woodside, Dunmow Road
Birchanger Bishop's Stortford
CM23 5 RG
United Kingdom.

09. Februar 2023
Im Auftrag

Name und Unterschrift des Bearbeiters der zuständigen Behörde

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

DE_NW_03_GMP_2023_0012 09.02.2023



09 February 2023
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

Unterschrift: Dr. Stefan Fiebig



49(0)211 475-5267

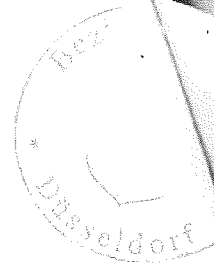
Tel.: +49(0)211 475-5267



Die Übereinstimmung der vorstehenden Abschrift/Ablichtung mit der
Urschrift wird hiermit bestätigt.
Düsseldorf, den 13.02.2023

Bezirksregierung Düsseldorf
Im Auftrag

Rosenda
(Rosendahl)



Traducción Certificada

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

Jefatura del Distrito de Düsseldorf

Núm. de certificado:
DE_NW_03_GMP_2023_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_2022_0037, 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 18 de enero de 2023, 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

- la Directiva 2003/94/CE,

<firma>

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Düsseldorf

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. Una vez pasado ese lapso, deberá consultarse la autoridad competente. Este certificado no es válido si no se presentan todas las páginas, incluyendo las partes 1 y 2. En caso necesario, la autenticidad del presente certificado puede ser verificada por la autoridad otorgante.

<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. 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 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

DE_NW_03_GMP_2023_0012 09.02.2023 Firma: Dr. Stefan Fiebig

Página 3 de 7

<firma>

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Düsseldorf

Página 4:

1.6.3 Métodos físicos/químicos

1.6.4 Métodos biológicos

DE_NW_03_GMP_2023_0012 09.02.2023 Firma: Dr. Stefan Fiebig

Página 4 de 7

<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

2.2.3.4 Medicamentos de terapia génica

2.3 Otras actividades de importación

2.3.1 Sitio de la importación física

2.3.4 Otros

Los principios activos biológicos son las siguientes sustancias sujetas a autorización conforme al Art. 13 inc. 1 AMG

- (1) Anti-ILDR2 (BAY 1905254)
- (2) FXIa Reversal Agent (BAY 2521665)
- (3) COM902 (Anticuerpo Anti-TIGIT)
- (4) Anti-a2AP (Bay 3018250))
- (5) IgG-ANP (Bay 2701250)
- (6) Anti-CCR8 (Bay 3375968)
- (7) Anti-Sema (Bay 3401016)

Empresas distribuidoras:

Núms. 1-7: Bayer Healthcare LLC, 800 Dwight Way,
Berkeley, CA 94710 EE.UU. (hasta 18.03.2025)

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 y los productos de conjugación de de los mismos, fragmentos de anticuerpos;

b) Principios activos químicos:

Ciproflaxina

Hidrocloruro de ciprofloxacina

Ciproflaxina hidratado

Dihidrocloruro de copanlisib

DTPA (ácido penta-acético de dietilenotriamina)

Finerenone

Fosfato de fludarabina

Iloprost

Miglitol

Molidustat sodio

Hidrocloruro de moxifloxacina

Nifedipina

Nifurtimox

Nimodipina

Nisoldipina

Nitrendipina

<firma>

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Düsseldorf

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:

- Kallikrein (Padutin)
- Aflibercept (Eylea)
- Factor recombinante VIII, rF VIII-PF/Kovaltry
- Bifonazol
- Damotocog alfa pegol (factor recombinante VIII, rF VIII-N)/Jivi
- 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.

Importación de 2.2.1.1 o 2.2.3.4: DTX201 (BAY 2599023)

Empresa distribuidora (permitido hasta el 30.11.2024):

Thermo Fisher Scientific

Fisher Bioservices Division

Unit 1, Woodside, Dunmow Road

Birchanger, Bishop's Stortford,

CM23 5 RG

Reino Unido

09 de febrero de 2023

Por orden,

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

<firma>

Dr. Stefan Fiebig

Jefatura del Distrito de Düsseldorf

Departamento 24

Am Bonneshof 35

40474 Düsseldorf

Alemania

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de

Düsseldorf

DE_NW_03_GMP_2023_0012 09.02.2023

Firma: Dr. Stefan Fiebig

Página 6 de 7

<firma>

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Düsseldorf

Página 7:

Telf. +49(0)211 475-5267

DE_NW_03_GMP_2023_0012 09.02.2023

Firma: Dr. Stefan Fiebig

Página 7 de 7

<firma>

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Düsseldorf

Reverso:

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Düsseldorf

Es copia fiel y completa de su matriz.

Düsseldorf, a 13 de febrero de 2023

Jefatura del Distrito de Düsseldorf

Por orden,

<firma>

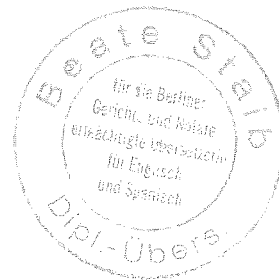
(Rosendahl)

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

Berlín, a 09 de marzo de 2023



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. Juli 2023

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin

8. unter Nr. 9101a E-F 8365/23

9. Siegel

10. Unterschrift
Im Auftrag

(Dr. Berning)

Richterin am Landgericht