



Bezirksregierung Düsseldorf

Zertifikat-Nr./Certificate no:
DE_NW_03_GMP_2018_0008

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

Anschrift der Betriebsstätte
**Bayer AG, Werksteil Elberfeld
Friedrich-Ebert-Straße 217-333
42117 Wuppertal
Deutschland**

- wurde im Rahmen der nationalen Arzneimittelüberwachung inspiziert in Verbindung mit der Herstellungserlaubnis Nr. DE_NW_03_MIA_2018_0008 gemäß
 - Art. 13 der Richtlinie 2001/20/EGumgesetzt in deutsches Recht durch:
§ 13 Abs. 1 und § 72 Arzneimittelgesetz

- Ist Wirkstoffhersteller und wurde inspiziert gemäß
 - Art. 111 (1) der Richtlinie 2001/83/EGumgesetzt in deutsches Recht durch:
§ 64 Abs. 1 Arzneimittelgesetz

Aufgrund der aus der letzten Inspektion vom 28. April 2017 gewonnenen Erkenntnisse wird für die oben genannte Betriebsstätte des Herstellers die Übereinstimmung mit den Anforderungen der Guten

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

Site address
**Bayer AG, Werksteil Elberfeld
Friedrich-Ebert-Straße 217-333
42117 Wuppertal
Germany**

- has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. DE_NW_03_MIA_2018_0008 in accordance with

- Art. 13 of Directive 2001/20/EC
transposed in the following national legislation:
Sect 13 para 1 and sect 72 Arzneimittelgesetz (German Drug Law)

- Is an active substance manufacturer that has been inspected in accordance with
 - Art. 111 (1) of Directive 2001/83/ECtransposed in the following national legislation:
Sect 64 para 1 Arzneimittelgesetz (German Drug Law)

From the knowledge gained during the inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on 28 April 2017, it is considered that it complies with the Good Manufacturing Practice requirements referred to

Herstellungspraxis festgestellt, die sich aus

- den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis gemäß
 - Richtlinie 2003/94/EG
- den GMP-Grundsätzen für Wirkstoffe gemäß
 - Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG

in

- the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in
 - Directive 2003/94/EC
- the principles of GMP for active substances referred to in
 - Article 47 of Directive 2001/83/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
- 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 Anderen

- erlaubnispflichtige Wirkstoffe (humane monoklonale Antikörper und deren Konjugate, Antikörperfragmente sowie klassische Fermentationsprodukte)
- nicht erlaubnispflichtige chemische Wirkstoffe

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

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

- active pharmaceutical ingredients (API) that fall into the scope of § 13 Abs. 1 AMG (human monoclonal antibodies, their conjugates, antibody fragments and classical fermentation products)
- API that do not fall into the scope of § 13 Abs. 1 AMG (chemical substances)

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

2.3 Andere Einfuhrtätigkeiten

2.3.3 Biologischer Wirkstoff

2.3.4 Andere

Bei den biologischen Wirkstoffen handelt es sich um folgende erlaubnispflichtige Substanzen gemäß § 13 Abs. 1 AMG:

- Anti-TFPI (Anti Tissue Faktor Plasminogen Inhibitor)
- Anti-PRLR (Anti Prolaktin Antibody)
- Xisomab 3G3 (Anti-Factor Xla Antibody)
- Anti-Immunoglobulin-Like Domain Containing Receptor 2- ILDR2 Antibody (BAY 1905254)
- Anti-PSMA-Antibody (Antibody-Vorstufe für einen Wirkstoff)
- Anti-FXI-Antibody (BAY 1831865)
- FXIa Reversal Agent (BAY 2521665)
- RBC FVIII (BAY 2507280)
- COM902 (Anti-TIGIT Antibody)

importiert von Bayer Healthcare LLC, 800 Dwight Way, Berkeley, CA 94710 USA (Einfuhrerlaubnis gültig bis zum 31.08.2019)

sowie um

-Anetumab Ravtansine (BAY 94-9343)

importiert von der Lonza AG, Lonzastrasse, CH-3930 Visp, Schweiz (Einfuhrerlaubnis gültig bis zum 28.04.2019).

2 IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS

2.3 Other importation activities

2.3.3 Biological Active Substance

2.3.4 Other

The biological active pharmaceutical ingredients belong to the substances which require a manufacturer's authorisation in accordance with sect 13 para 1 AMG:

- Anti-TFPI (Anti Tissue Factor Plasminogen Inhibitor)
- Anti-PRLR (Anti Prolactin Antidot)
- Xisomab 3G3 (Anti-Factor Xla Antibody)
- Anti-Immunoglobulin-Like Domain Containing Receptor 2- ILDR2 Antibody (BAY 1905254)
- Anti-PSMA-Antibody (antibody as pre-stage for an active substance)
- Anti-FXI-Antibody (BAY 1831865)
- FXIa Reversal Agent (BAY 2521665)
- RBC FVIII (BAY 2507280)
- COM902 (Anti-TIGIT Antibody)

imported from Bayer Healthcare LLC, 800 Dwight Way, Berkeley, CA 94710 USA (importation licence valid until August 31th, 2019)

as well as

-Anetumab Ravtansine (BAY 94-9343)

imported from Lonza AG, Lonzastrasse, CH-3930 Visp, Switzerland (importation licence valid until April 28th, 2019).

Einschränkungen oder klarstellende Anmerkungen betreffend den Umfang des Zertifikats:

Anmerkungen: Wirkstoffherstellung: Das Zertifikat gilt für folgende Wirkstoffe:

biologische Wirkstoffe

carbose

monoklonale Antikörper und deren

konjugationsprodukte, Antikörperfragmente;

chemische Wirkstoffe

Acemetacin

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin HCl

Ciprofloxacin hydratiert

Copanlisib Dihydrochlorid

DTPA (Diäthylentriaminpentaessigsäure)

Etofenamat

Fludarabin Phosphat

Iloprost

Miglitrol

Moxifloxacin HCl

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

Acemetacin

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin HCl

Ciprofloxacin hydrated

Copanlisib Dihydrochlorid

DTPA (Diethylentriamine pentaacetic acid)

Etofenamate

Fludarabine phosphate

Iloprost

Miglitrol

Moxifloxacin HCl



fedipin
furtimox
modipin
soldipin
trendipin
matroban
gorafenib
ociguat
varoxaban
rafenib Tosylat
ndenafil

Das Zertifikat gilt auch für die Qualitätskontrolle von
Arzneistoffen, Prüfpräparaten und folgenden
Arzneimitteln:

Kallikrein (Padutin)
Aflibercept (Eylea)
Kovaltry (rF VIII-PF)
Acebutolol
Bifonazol
Mesalazin (5-Aminosalicylsäure)
Damotocog alfa pegol (Rekombinanter Faktor VIII, rF
VIII-N)/Jivi

Qualitätskontrolle: Die Prüfung erfolgt in den
Laboratorien der Bayer AG in Wuppertal:
Friedrich-Ebert-Str. 217-333, 42117 Wuppertal
Aprather Weg 18a, 42113 Wuppertal
Insichtlich Methoden der Qualitätskontrolle wird auf die
aktuelle Herstellungserlaubnis verwiesen.

Nifedipine
Nifurtimox
Nimodipine
Nisoldipine
Nitrendipine
Ramatroban
Regorafenib
Riociguat
Rivaroxaban
Sorafenib Tosylate
Vardenafil

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

- Kallikrein (Padutin)
- Aflibercept (Eylea)
- Kovaltry (rF VIII-PF)
- Acebutolol
- Bifonazole
- Mesalazine (5-Aminosalicylic acid)
- Damotocog alfa pegol (Rekombinanter Faktor VIII, rF
VIII-N)/Jivi

Quality Control testing: Testing is carried out in quality
control labs of Bayer AG in Wuppertal:

- Friedrich-Ebert-Str. 217-333, 42117 Wuppertal
- Aprather Weg 18a, 42113 Wuppertal

Quality control testing methods are listed in the current
manufacturing licence.

März 2018
Auftrag



Name und Unterschrift des Bearbeiters der zuständigen
Behörde

Stefan Fiebig
Bezirksregierung Düsseldorf
Dezernat 24: Öffentliche Gesundheit, medizinische und
pharmazeutische Angelegenheiten
Bonneshof 35
40474 Düsseldorf
Deutschland

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

29 March 2018
On behalf

Name and signature of the authorised person of the
Competent Authority

Dr. Stefan Fiebig
Bezirksregierung Düsseldorf
Dezernat 24: Öffentliche Gesundheit, medizinische und
pharmazeutische Angelegenheiten
Am Bonneshof 35
40474 Düsseldorf
Deutschland

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



Die Übereinstimmung vorstehender Kopie -
Abschrift - mit dem Original wird bescheinigt
Bezirksregierung Düsseldorf, den 20. APR. 2013

Im Auftrag

(Zimmer)





I do hereby certify that the foregoing copy is a true and complete copy of the certified copy which was presented to me.

Berlin, 17 May 2018

Rösch
Notary



Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Hans-Hermann R ö s c h

3. in seiner Eigenschaft als Notar in Berlin

4. ist versehen mit dem Siegel

des Notars

Bestätigt

5. in Berlin 6. am 29. Mai 2018

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin

8. unter Nr. 9101a E-F 4510/18

9. Siegel

10. Unterschrift
Im Auftrag

Pott

(Pott)

Vorsitzende Richterin am Landgericht

CERTIFICADO DE CONFORMIDAD CON LAS GMP DE UN FABRICANTE

Parte 1

Emitido luego de una inspección en concordancia con

- Art. 111 (5) de la Directriz 2001/83/EC
- Art. 15 de la Directriz 2001/20/EC

La autoridad competente de ALEMANIA confirma lo siguiente:

El fabricante

Bayer AG

Dirección

**Bayer AG, Werksteil Elberfeld
Friedrich-Ebert-Strasse 217-333
2117 Wuppertal
Alemania**

- ha sido inspeccionada acorde al programa de inspección nacional en relación con la autorización de fabricación no. DE_NW_03_MIA_2018 en concordancia con
 - Art. 13 de la Directriz 2001/20/ECtranspuesta en la siguiente legislación nacional:
Sect 13 para 1 and sect 72 Arzneimittelgesetz (Ley de Fármacos Alemana)
- Es un fabricante de ingrediente activo que ha sido inspeccionado en concordancia con:
 - Art. 111 (1) de la Directriz 2001/83/EC transpuesta en la siguiente legislación nacional:
Sect 64 para 1 Arzneimittelgesetz (Ley de Fármacos Alemana)

Por el conocimiento adquirido durante la inspección de este fabricante, la última de las cuales fue realizada el 28 de Abril de 2017, se consideró que esta cumple con los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura mencionadas en:

- los principios y guías de las Buenas Prácticas de Manufactura establecidas en:
 - Directriz 2003/94/EC
- Los principios de GMP para Ingredientes activos referidos en:
 - Artículo 47 de la Directriz 2001/83/EC

Este certificado refleja el estado de la planta de fabricación en el momento de la inspección señalado anteriormente y no debería ser confiado el reflejo de su estado de cumplimiento si han transcurrido más de tres años desde la fecha de inspección, periodo tras el cual la autoridad emisora debería ser consultada. Este certificado es válido solo cuando es presentado con todas las páginas y ambas partes 1 y 2. La autenticidad de este certificado puede ser verificada con la autoridad emisora.

Parte 2

- Productos Medicinales de Uso Humano
- Productos Medicinales para Investigación en Humanos para estudios en fase I, II y III
- Sustancias

1 OPERACIONES DE FABRICACIÓN

1.4 Otros productos o actividades de fabricación [cualquier otro tipo de actividad relevante de fabricación o producto que no es mencionado anteriormente, por ejemplo esterilización de sustancias activas, fabricación de materiales de inicio para sustancias activas biológicas (cuando es requerido por la legislación nacional), productos homeopáticos o herbales, fabricación total o a granel, etc.]

1.4.1 Fabricación de:

1.4.1.3 Otros

- Ingredientes activos farmacéuticos (API) que caen en el 13 Abs. 1 AMG (Anticuerpos monoclonales humanos, sus conjugados, fragmentos de anticuerpos y productos de fermentación clásica)
- API que no se considera en el 13 Abs. 1 AMG (Sustancias Químicas)

1.6 Evaluación del control de la calidad

1.6.1 Microbiológicos: Esterilidad

1.6.2 Microbiológicos: No estériles

1.6.3 Físicoquímicos

1.6.4 Biológicos

2 IMPORTACIÓN DE PRODUCTOS MEDICINALES

2.3 Otras Actividades de Importación

2.3.3. Sustancias Activas Biológicas

2.3.4 Otros:

El ingrediente activo biológico pertenece a las sustancias que requieren una autorización al fabricante en concordancia con el Sect 13 para 1 AMG:

- Anti-TFPI (Inhibidor de Plasminogen factor Anti tejido)
- Anti-PRLR (Antídoto Anti Prolactina)
- Xisomab 3G3 (Anti-Factor XI Anticuerpo)
- Anti-Inmunoglobulina conteniendo Receptor 2-ILDR2 Anticuerpo (BAY 1905254)
- Anti-PSMA-Anticuerpo (Anticuerpo como pre-etapa de una sustancia activa)
- FXIa Agente (BAY 2521665)
- RBC FVIII (BAY 2507280)
- COM902 (Anti-TIGIT Anticuerpo)

Importado por Bayer Healthcare LLC, 800 Dwight Way, Berkeley, CA 94710 Estados Unidos (Licencia de importación válida hasta el 31 de Agosto de 2019)

También

- Anetumab Ravtansina (BAY 94-9343)

Importado por Lonza AG, Lonzastrasse, CH-3930 Visp, Suiza, (Licencia de importación válida hasta 28 de Abril de 2019)

Cualquier restricción o comentario clarificador relacionado con el alcance de este certificado:
Comentarios: Manufactura de ingredientes activos: El certificado es válido para los siguientes ingredientes activos:

- a) Ingredientes activos biológicos:
 - Acarbosa
 - Anticuerpos monoclonales
- b) Ingredientes Activos de Síntesis química
 - Acetamicina
 - Ciprofloxacina
 - Ciprofloxacina HCl
 - Ciprofloxacina Hidratada
 - Dihidrocloro Copanlisib
 - DTPA
 - Etofenamato
 - Fludarabina fosfato
 - Iloprost
 - Miglitol
 - Moxifloxacina HCl
 - Nifedipina
 - Nifurtimox
 - Nimodipina
 - Nisoldipina
 - Nitrendipina
 - Ramatroban
 - Regorafenib
 - Riociguat
 - Rivaroxaban
 - Sorafenib Tosilato
 - Vardenafil

Este certificado también incluye control de calidad de ingredientes activos, productos de investigación y los siguientes productos terminados:

- Kalikrein (Padutin)
- Aflibercept (Eylea)
- Kovaltry (rF VII-PF)
- Acebutolol
- Bifonazol
- Mesalazina (Ácido 5-Aminosalicílico)
- Damatocog alfa pegol (Factor Recombinante VIII, rF VIII-N)/Jivi

Evaluación de Control de Calidad: Evaluación es realizada en los laboratorios de control de calidad de Bayer AG en Wuppertal:

- Friedrich-Ebert-Str. 217-333, 42117 Wuppertal
- Aprather Weg 18a, 42113 Wuppertal

Los métodos de control de calidad están listados en la licencia de fabricación actual.

29 de marzo de 2018


Nombre y firma de la persona autorizada por la Autoridad Competente

Dr. Stefan Fiebig

Bezirksregierung Dusseldorf
Dezemat 24: Offentliche Gesundheit, medizinische un pharmazeutisch Angelegenheiten
Am Bonnhof 35
40474 Dusseldorf
Alemania

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

Declaro que la traducción es fiel a la original



Bernardita Garin H.
Director Técnico
Novartis Chile S.A.