

A quien corresponda

14 de abril de 2021

Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania: Certificado de GMP

Nosotros, F. Hoffmann-La Roche Ltd., CH-4070 Basilea, Suiza, confirmamos en el presente documento que el Certificado de GMP adjunto de Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305, Mannheim, Alemania, es una copia del documento original.

Atentamente,

F. Hoffmann-La Roche Ltd.

[p.p. Firma manuscrita]
Dr. Johnny Aguilar
Gerente de calidad mundial

[p.p. Firma manuscrita]
Dr. Joerg Garbe
Gerente de calidad mundial

Regierung von Oberbayern [Logo]

Zertifikat-Nr./N.º de certificado:
DE_BW_01_GMP_2020_0104

Aktenzeichen/Número de referencia:
DE_BW_01_Roche Diagnostics MA

[Texto en otro idioma]

**CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE GMP DE
UN FABRICANTE**

Parte 1

**Emitido después de una inspección de acuerdo
con:**

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

La autoridad competente de ALEMANIA confirma lo
siguiente:

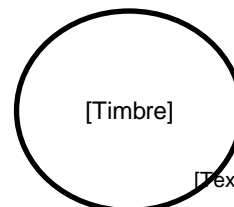
El fabricante
Roche Diagnostics GmbH

Dirección
**Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim
Alemania**

- ha sido inspeccionado de acuerdo con el programa nacional de inspección en relación con la autorización de fabricación N.º DE_BW_01_MIA_2020_0060 de conformidad con el
 - Art. 40 de la Normativa 2001/83/CE
 - Art. 13 de la Normativa 2001/20/CEque fueron transpuestos en la siguiente legislación nacional:
Sección 13, párrafo 1 y Sección 72 de la Arzneimittelgesetz (Ley alemana sobre medicamentos)

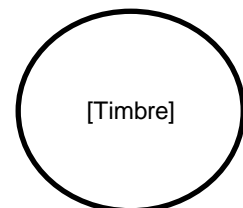
A partir de la información adquirida durante la inspección a este fabricante, la última de las cuales se realizó el 16 de enero de 2020, se considera que cumple los requisitos de Buenas prácticas de fabricación mencionadas en

- los principios y directrices de las Buenas prácticas de fabricación establecidas en
 - Normativa 2003/94/CE



[Logo]

Este certificado refleja el estado del centro de fabricación al momento de la inspección realizada según la fecha indicada anteriormente y no se debe considerar como reflejo del estado de cumplimiento si han transcurrido más de tres años desde la fecha de dicha inspección, tras lo cual se debe consultar a la autoridad emisora. Este certificado es válido sólo cuando se presenta junto a todas las páginas y las partes 1 y 2. La autenticidad de este certificado se puede verificar con la autoridad emisora.



[Logo]

[Texto en otro idioma]

Parte 2

- Medicamentos para uso humano
- Medicamentos en investigación para uso humano para las Fases I, II, III

1 OPERACIONES DE FABRICACIÓN

1.1 Productos estériles

1.1.1 *Preparados asépticamente
(operaciones de procesamiento para
las siguientes formulaciones de
dosificación)*

1.1.1.2 Liofilizados

1.1.1.4 Líquidos de volumen pequeño

1.1.2 *Esterilizados terminalmente
(operaciones de procesamiento para
las siguientes formulaciones de
dosificación)*

1.1.2.3 Líquidos de pequeño volumen

1.1.3 *Certificación de lotes*

1.3 Medicamentos biológicos

1.3.1 *Medicamentos biológicos*

1.3.1.5 Productos biotecnológicos

1.3.2 *Certificación de lotes*

1.3.2.5 Productos biotecnológicos

1.5 Empaque

1.5.2 *Empaque secundario*

1.6 Pruebas de control de calidad

1.6.1 *Microbiológicas: estériles*

1.6.2 *Microbiológicas: no estériles*

1.6.3 *Químicas/físicas*

1.6.4 *Biológicas*

[Timbre]

[Logo]

2 IMPORTACIÓN DE MEDICAMENTOS

2.1 Pruebas de control de calidad de medicamentos importados

- 2.1.1 *Microbiológicas: estériles*
- 2.1.2 *Microbiológicas: no estériles*
- 2.1.3 *Químicas/físicas*
- 2.1.4 *Biológicas*

2.2 Certificación de lotes de medicamentos importado

- 2.2.1 *Productos estériles*
 - 2.2.1.1 Preparados asépticamente
- 2.2.3 *Productos biológicos*
 - 2.2.3.5 Productos biotecnológicos

2.3 Otras actividades de importación

- 2.3.1 *Centro de importación física*
- 2.3.4 *Otra*

Cualquier observación de restricción o aclaratoria relacionada con el alcance de este certificado:
Comentarios: 1.3.1.5 y 1.3.2.5 se refieren a la fabricación de productos médicos con los siguientes principios activos: Anticuerpos monoclonales fabricados por ingeniería genética, Epoteína beta, Peginterferón alfa-2a y Metoxi-polietilenglicol epoetina beta.

1.6.1 y 2.1.1 también se refiere a una prueba de esterilidad alternativa (método Celsis)

Importación de medicamentos:
2.2.1.1 y 2.2.3.5 se refieren a productos farmacéuticos a granel para envasar con los siguientes principios activos biotecnológicos: proteínas/ADN recombinantes, Epoteína beta y Metoxi-polietilenglicol-epoteína beta.

2.3.4 se refiere a la importación de principios activos biotecnológicos (proteínas/ADN recombinantes, Epoteína beta y Metoxi-polietilenglicol-epoteína beta) para su posterior procesamiento.

Importación de medicamentos en investigación:
2.3.4 se refiere a la importación de principios activos biotecnológicos (proteínas/ADN recombinantes, Epoteína beta y Metoxi-polietilenglicol-epoteína beta) para su posterior procesamiento.

[Logo]

La autorización no cubre hemoderivados, productos inmunológicos (vacunas, alérgenos, sueros de prueba y antígenos de prueba), medicamentos de terapia génica, medicamentos de terapia celular somática, productos tisulares modificados biotecnológicamente, medicamentos xenogénicos, productos tisulares y celulares, medicamentos para uso en diagnóstico in vivo mediante genes de mercado, radiofármacos y productos extraídos de origen humano o animal.

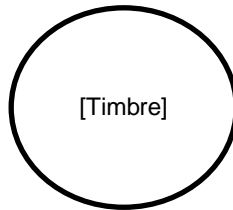
La autorización se basa en planos de planta enviados con carta fechada el 13 de diciembre de 2019 y que complementan los planos de planta del edificio 161.

[Texto en otro idioma]

5 de agosto de 2020
En nombre de

[Firma manuscrita]

[Texto en otro idioma]



Nombre y firma de la persona autorizada por la
Autoridad competente

Barbara Malecha
Regierungspräsidium Tübingen
Referat 25: Leitstelle Arzneimittelüberwachung
Baden-Württemberg
Konrad-Adenauer-Straße 20
72072 Tübingen
Alemania

Tel.: +49(0)7071 7573230
Fax.: +49(0)7071 7573627

Legalización

Yo, Dr. Benedikt A. Suter, quien suscribe, notario público jurado en el cantón de Basilea-Stadt (Suiza), por la presente certifico que la firma de la primera página es la de **F. Hoffmann-La Roche Ltd.**, una empresa de responsabilidad limitada bajo la ley suiza, que tiene su domicilio registrado en Basilea (Suiza), firmado por el Sr. **Dr. Johnny Aguilar Diaz**, ciudadano español, domiciliado en Ettingen (Suiza), y el Sr. **Dr. Jörg Garbe**, ciudadano alemán, domiciliado en Basilea (Suiza), ambos como representantes con poder suficiente, ambas firmas identificadas por comparación con otras muestras de firmas indiscutiblemente auténticas.

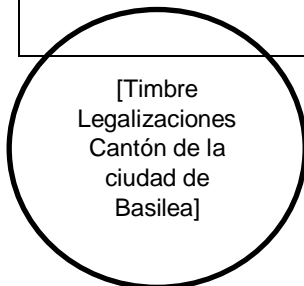
Basilea, este 15.º (decimoquinto) día de abril de 2021 (dos mil veintiuno)

[Sello]

[Firma manuscrita]

Prot. Leg. 2021/[1146]

APOSTILLA	
(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)	
1. País Land	Confederación Suiza, Cantón de la ciudad de Basilea Schweizerische Eidgenossenschaft, Kanton Basel-Stadt
Este documento público Diese öffentliche Urkunde	
2. ha sido firmado por ist unterschrieben von	Dr. iur. Benedikt A. Suter
3. actuando en calidad de in seiner Eigenschaft als	Notario Público
4. revestido del timbre/sello de Sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des/der	Suter Benedikt A.
Certificado/Bestätigt	
5. en/in Basilea	6. el/am 20.04.2021
7. por la durch das	Oficina de legalizaciones del Cantón de la ciudad de Basilea Beglaubigungsbüro des Kantons Basel-Stadt
8. N.º/Nr. 200246	Impuesto/Taxe CHF 20,00
9. timbre/sello Stempel/Siegel	10. Firma Stephan Schefer Unterschrift
[Firma manuscrita]	





To Whom It May Concern

14 April 2021

Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany: GMP Certificate

We, F. Hoffmann-La Roche Ltd, CH-4070 Basel, Switzerland, confirm herewith that the attached GMP Certificate for Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, is a copy of the original document.

Sincerely,

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Dr. Johnny Aguilar
Global Quality Manager

Dr. Joerg Garbe
Global Quality Manager



Baden-Württemberg
REGIERUNGSPRÄSIDIUM TÜBINGEN
LEITSTELLE ARZNEIMITTELÜBERWACHUNG

Zertifikat-Nr./Certificate no:
DE_BW_01_GMP_2020_0104

Aktenzeichen/Reference Number:
DE_BW_01_Roche Diagnostics MA

**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
Roche Diagnostics GmbH

Anschrift der Betriebsstätte
**Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim
Deutschland**

- wurde im Rahmen der nationalen Arzneimittelüberwachung inspiziert in Verbindung mit der Herstellungserlaubnis Nr. DE_BW_01_MIA_2020_0060 gemäß
 - Art. 40 der Richtlinie 2001/83/EG
 - Art. 13 der Richtlinie 2001/20/EG
- umgesetzt in deutsches Recht durch:
§ 13 Abs. 1 und § 72 Arzneimittelgesetz

Aufgrund der aus der letzten Inspektion vom 16. Januar 2020 gewonnenen Erkenntnisse wird für die oben genannte Betriebsstätte des Herstellers die Übereinstimmung mit den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis festgestellt, die sich aus

- den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis gemäß
 - 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
Roche Diagnostics GmbH

Site address
**Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim
Germany**

- has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. DE_BW_01_MIA_2020_0060 in accordance with
 - Art. 40 of Directive 2001/83/EC
 - Art. 13 of Directive 2001/20/EC
- transposed in the following national legislation:
Sect 13 para 1 and sect 72 Arzneimittelgesetz (German Drug Law)

From the knowledge gained during the inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on 16 January 2020, it is considered that it complies with the Good Manufacturing Practice requirements referred to in

- the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in
 - 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

Part 2

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

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

1 HERSTELLUNGSTÄTIGKEITEN

1 MANUFACTURING OPERATIONS

1.1 Sterile Produkte

1.1 Sterile Products

*1.1.1 Aseptisch hergestellt
(Herstellungstätigkeiten für folgende
Darreichungsformen)*

*1.1.1 Aseptically prepared (processing
operations for the following dosage forms)*

1.1.1.2 Lyophilisate

1.1.1.2 Lyophilisates

1.1.1.4 Kleinvolumige flüssige
Darreichungsformen

1.1.1.4 Small volume liquids

*1.1.2 Im Endbehältnis sterilisiert
(Herstellungstätigkeiten für folgende
Darreichungsformen)*

*1.1.2 Terminally sterilised (processing operations
for the following dosage forms)*

1.1.2.3 Kleinvolumige flüssige
Darreichungsformen

1.1.2.3 Small volume liquids

1.1.3 Chargenfreigabe

1.1.3 Batch certification

1.3 Biologische Arzneimittel

1.3 Biological medicinal products

1.3.1 Biologische Arzneimittel

1.3.1 Biological medicinal products

1.3.1.5 Biotechnologische Produkte

1.3.1.5 Biotechnology products

1.3.2 Chargenfreigabe

1.3.2 Batch certification

1.3.2.5 Biotechnologische Produkte

1.3.2.5 Biotechnology products

1.5 Abpacken

1.5 Packaging

1.5.2 Sekundärverpacken

1.5.2 Secondary packing

1.6 Qualitätskontrolle

1.6 Quality control testing

1.6.1 Mikrobiologisch: Sterilität

1.6.1 Microbiological: sterility

*1.6.2 Mikrobiologisch: Prüfung nicht steriler
Produkte*

1.6.2 Microbiological: non-sterility

1.6.3 Chemisch/Physikalisch

1.6.3 Chemical/Physical

1.6.4 Biologisch

1.6.4 Biological

2 EINFUHR VON ARZNEIMITTELN

2.1 Qualitätskontrolle eingeführter Arzneimittel

2.1.1 Mikrobiologisch: Sterilität

2.1.2 Mikrobiologisch: Prüfung nicht steriler Produkte

2.1.3 Chemisch/Physikalisch

2.1.4 Biologisch

2.2 Chargenfreigabe für eingeführte Arzneimittel

2.2.1 Sterile Produkte

2.2.1.1 aseptisch hergestellt

2.2.3 Biologische Arzneimittel

2.2.3.5 Biotechnologische Produkte

2.3 Andere Einfuhrtätigkeiten

2.3.1 Betriebsstätte der physischen Einfuhr

2.3.4 Andere

2 IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS

2.1 Quality control testing of imported medicinal products

2.1.1 Microbiological: sterility

2.1.2 Microbiological: non-sterility

2.1.3 Chemical/Physical

2.1.4 Biological

2.2 Batch certification of imported medicinal products

2.2.1 Sterile Products

2.2.1.1 Aseptically prepared

2.2.3 Biological products

2.2.3.5 Biotechnology products

2.3 Other importation activities

2.3.1 Site of physical importation

2.3.4 Other

Einschränkungen oder klarstellende Anmerkungen betreffend den Umfang des Zertifikats:

Anmerkungen: 1.3.1.5 und 1.3.2.5 beziehen sich auf die Herstellung von Arzneimitteln mit folgenden Wirkstoffen: Gentechnisch hergestellte monoklonale Antikörper, Epoetin beta, Peginterferon alfa-2a und Methoxypolyethylenglycol-epoetin beta.

1.6.1 und 2.1.1 beziehen sich auch auf einen alternativen Sterilitätstest (Celsis Methode).

Einfuhr von Arzneimitteln:

2.2.1.1 und 2.2.3.5 beziehen sich auf Halbfertigware zum Verpacken mit folgenden biotechnologischen Wirkstoffen: Rekombinante Proteine/DNS, Epoetin beta und Methoxypolyethylenglycol-epoetin beta.

2.3.4 bezieht sich auf die Einfuhr von biotechnologischen Wirkstoffen (rekombinante Proteine/DNS, Epoetin beta und Methoxypolyethylenglycol-epoetin beta) zur weiteren Verarbeitung.

Einfuhr von Prüfpräparaten:

2.3.4 bezieht sich auf die Einfuhr von biotechnologischen Wirkstoffen (rekombinante Proteine/DNS: Gantenerumab und CEA CD3 TCB) zur weiteren Verarbeitung.

Ausgenommen sind Blutzubereitungen, immunologische Produkte (Impfstoffe, Allergene, Testsera und

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

Comments: 1.3.1.5 and 1.3.2.5 refer to manufacturing of medicinal products with the following active ingredients: Monoclonal antibodies manufactured by genetic engineering, Epoetin beta, Peginterferon alfa-2a and Methoxypolyethylenglycol-epoetin beta.

1.6.1 and 2.1.1 refer also to an alternative sterility test (Celsis method).

Importation of Medicinal Products:

2.2.1.1 and 2.2.3.5 refer to bulk drug products for packaging with the following biotechnological active ingredients: Recombinant proteins/DNA, Epoetin beta and Methoxypolyethylenglycol-epoetin beta.

2.3.4 refers to import of biotechnological active ingredients (recombinant proteins/DNA, Epoetin beta und Methoxypolyethylenglycol-epoetin beta) for further processing.

Importation of Investigational Medicinal Products:

2.3.4 refers to import of biotechnological active ingredients (recombinant proteins/DNA, Epoetin beta und Methoxypolyethylenglycol-epoetin beta) for further processing.

The authorisation does not cover blood products, immunological products (vaccines, allergens, test sera and

Testantigene), Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika, biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, xenogene Arzneimittel, Gewebezubereitungen, Arzneimittel zur In-vivo-Diagnostik mittels Markergenen, radioaktive Arzneimittel und Produkte menschlicher oder tierischer Herkunft.

and testantigenes), gene therapy medicinal products, somatic cell therapy medicinal products, biotechnologically engineered tissue products, xenogeneic medicinal products, tissue and cell products, medicinal products for use in in-vivo diagnosis by means of marker genes, radiopharmaceuticals and human or animal extracted products.

Die Erlaubnis basiert auf den mit Schreiben vom 13. Dezember 2019 übersandten Grundrissplänen und Ergänzung der Grundrisspläne für Bau 161.

The authorisation is based on floor plans sent with letter of 13 December 2019 and supplementing the floor plans for building 161.

05. August 2020

Im Auftrag



05 August 2020

On behalf

Name und Unterschrift des Bearbeiters der zuständigen Behörde

Name and signature of the authorised person of the Competent Authority

Barbara Malecha
Regierungspräsidium Tübingen
Referat 25: Leitstelle Arzneimittelüberwachung
Baden-Württemberg
Konrad-Adenauer-Straße 20
72072 Tübingen
Deutschland

Barbara Malecha
Regierungspräsidium Tübingen
Referat 25: Leitstelle Arzneimittelüberwachung
Baden-Württemberg
Konrad-Adenauer-Straße 20
72072 Tübingen
Deutschland

Tel.: +49(0)7071 7573230
Fax: +49(0)7071 7573627

Tel.: +49(0)7071 7573230
Fax: +49(0)7071 7573627

Legalization

I, Dr. Benedikt A. Suter, the undersigned, sworn notary public in the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), do hereby certify that the signature on the first page is that of **F. Hoffmann-La Roche Ltd**, a limited company under Swiss law, having its registered office in Basel (Switzerland), affixed by Mr **Dr. Johnny Aguilar Diaz**, Spanish citizen, domiciled in Ettingen (Switzerland), and Mr **Dr. Jörg Garbe**, German citizen, domiciled in Basel (Switzerland), both with the right to sign jointly at two as officers with procuration, both identified by comparison with other samples of indubitably authentic signatures.

B a s e l, this 15th (fifteenth) day of April 2021 (two thousand and twenty-one)

Benedikt A. Suter

nm

Leg. Prot. 2021/1146

APOSTILLE	
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. Country Land	Swiss Confederation, Canton of Basel-City Schweizerische Eidgenossenschaft, Kanton Basel-Stadt
This public document Diese öffentliche Urkunde	
2. has been signed by ist unterschrieben von	Dr. iur. Benedikt A. Suter
3. acting in the capacity of in seiner Eigenschaft als	Notary Public
4. bears the stamp/seal of Sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des/der	Suter Benedikt A.
Certified / Bestätigt	
5. at / in Basel	6. the / am 20.04.2021
7. by the durch das	Legalisation Office of the Canton of Basel-City Beglaubigungsbüro des Kantons Basel-Stadt
8. *No. / Nr. 200246 *	tax / Taxe CHF 20.00
9. stamp/seal Stempel/Siegel	10. Signature Unterschrift
<i>Stephan Schefer</i>	