

## Anlage 1

**Abschnitt 2****PRODUKTSPEZIFIKATION****1 Produkt****1.1 Der Impfstoff**

Produktzusammensetzung und Produktspezifikation: Der Impfstoff kann entweder in zwei getrennten Ampullen, die das Antigen bzw. das Adjuvans enthalten, oder in einer einzigen Ampulle bereitgestellt werden. Tabelle 1 und 2 enthalten die Spezifikation für die Darreichungsform in zwei Ampullen und Tabelle 3 die Spezifikation für die Darreichungsform in einer Ampulle. Die Darreichungsform des Impfstoffs in einer Ampulle befindet sich noch in der Entwicklung. Die entsprechenden Spezifikationen liegen noch nicht in der endgültigen Fassung vor; die wichtigsten Parameter werden allerdings mit denen der Darreichungsform in 2 Ampullen übereinstimmen.

**1.2 Virusantigen**

Inaktivierter Influenzaspaltimpfstoff, dessen Antigengehalt<sup>1</sup> Folgendem entspricht:

Pandemiestamm	3,75 µg <sup>2</sup>
---------------	----------------------

<sup>1</sup>in Eiern vermehrt

<sup>2</sup>Der Hämagglutiningehalt ist auf der Grundlage der Anforderungen für die behördliche Zulassung zu bestätigen

**1.3 Adjuvans**

Das virale Spaltantigen ist mit AS03 (SB62-Emulsion) adjuvantiert, welches folgende Zusammensetzung hat:

Squalen	10,68 mg
DL-α-Tocopherol	11,86 mg
Polysorbat 80 (Tween 80)	4,86 mg
pro 0,5 ml Dosis*	

\* die Definition für ‚Dosis‘ basiert auf der tatsächlichen Dosierung für gesunde Erwachsene

1.4 Qualitätskontrolle

**Tabelle 1 Qualitätskontrolle der Ampullen mit inaktiviertem viralem Spaltantigen**

Prüfung	Spezifikation
Beschreibung	Farblose, leicht opaleszente Flüssigkeit
Identität der einzelnen Stämme	Positiv
Sterilität	Kein mikrobiologisches Wachstum
Bakterielles Endotoxin	≤ 200 EU/ml
pH	6,8 – 7,5
Menge	≥ 250 µl pro Dosis
Thiomersal	Zwischen 17 und 23 µg/ml
HA-Gehalt <sup>1</sup>	Abhängig von der Dosierung

**Europäische Pharmakopöe:** Die Grenzen des Konfidenzintervalls (P = 0,95) liegen nicht unter 80% und nicht über 125% des geschätzten HA-Antigengehalts. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls (P = 0,95) beträgt nicht weniger als 80% der auf dem Etikett für die einzelnen Stämme angegebenen Menge.

**Tabelle 2 Qualitätskontrolle der Ampullen mit Adjuvans AS03**

Prüfung	Spezifikation
Beschreibung	Weißliche homogene flüssige (milchige) Emulsion
Identität	Positiv
Polysorbat 80 mittels Spektrophotometrie	Positiv
α-Tocopherol mittels HPLC	Positiv
Squalen mittels HPLC	Positiv
Sterilität	Kein Wachstum von Mikroorganismen.
Endotoxingehalt	Nicht über 30 IU/ml
pH	Zwischen 6,5 and 7,1
Menge	Nicht unter 0,25 ml
Gehalt an Polysorbat 80 mittels Spektrophotometrie	Zwischen 15,6 und 23,3 mg/ml
α-Tocopherolgehalt mittels HPLC	Zwischen 38,0 und 56,9 mg/ml
Squalengehalt mittels HPLC	Zwischen 34,2 und 51,3 mg/ml
Partikelgröße mittels Photonenkorrelationsspektroskopie	Durchschnittliche Partikelgröße zwischen 120 und 180 nm

**Tabelle 3 Qualitätskontrolle der Ampullen mit AS03 adjuvantiertem Impfstoff (Darreichungsform in einer Ampulle; wahrscheinliche Spezifikation, das Produkt befindet sich zum Zeitpunkt des Vertrags in der Entwicklung)**

Prüfung	Spezifikation
Beschreibung	Weißliche Öl-in-Wasser-Emulsion
pH	Noch festzulegen
Menge	Nicht unter 0,5 ml
Identität der einzelnen Stämme	Positiv
Sterilität	Kein mikrobiologisches Wachstum
Bakterielles Endotoxin	≤ 200 EU/ml
Thiomersal	Noch festzulegen
HA-Gehalt <sup>1</sup>	Abhängig von der Dosierung
Identität	Positiv
Polysorbat 80 mittels Spektrophotometrie	Positiv
α-Tocophero. mittels HPLC	Positiv
Squalen mittels HPLC	Positiv
Sterilität	Kein Wachstum
- Flüssiges Thioglykolatmedium (FTM) bei 30 – 35 °C	Kein Wachstum
- Soja-Casein-Nährmedium (SCDM) bei 20 – 25 °C	Kein Wachstum
Gehalt an Polysorbat 80 mittels Spektrophotometrie	7,8 – 11,7 mg/ml
α-Tocopherolgehalt mittels HPLC	19,0 – 28,5 mg/ml
Squalengehalt mittels HPLC	17,1 – 25,7 mg/ml
Partikelgröße mittels Photonenkorrelations-spektroskopie	Noch festzulegen

<sup>1</sup>Europäische Pharmakopöe: Die Vertrauensgrenzen (P = 0,95) liegen nicht unter 80% und nicht über 125% des geschätzten HA-Antigengehalts. Die untere Vertrauensgrenze (P = 0,95) beträgt nicht weniger als 80% der auf dem Etikett für die einzelnen Stämme angegebenen Menge.

## 2 Übersicht über das Herstellungsverfahren

Die Entwicklung des Pandemieimpfstoffs von GSK Biologicals baut auf den umfangreichen Erfahrungen mit dem zugelassenen, nicht für den Pandemiefall konzipierten Influenzaimpfstoff (Fluarix™) auf. Das Herstellungsverfahren für die monovalente Bulkware von gespaltenem, inaktiviertem pandemiespezifischem Influenzavirus ist identisch mit dem Herstellungsverfahren für monovalente Bulkware für Fluarix. Es werden die gleichen Anlagen und Geräte verwendet. Alle Arbeitsgänge bei der Herstellung werden in einem dynamischen Bereich der Klasse 100.000 durchgeführt. Eine Ausnahme bildet

die sterile Filtration, sie wird in einem Bereich der Klasse 100 durchgeführt. Monovalente Bulkware von H5N1 wurde in kommerziellem Maßstab für die klinische Forschung hergestellt. Die monovalente Bulkware wird gemäß dem Technischen Bericht 814, 43 (1991) der WHO für Herstellung und Kontrolle von inaktiviertem Influenzaimpfstoff und der aktuellen Monographie 0158 der Europäischen Pharmakopöe zu inaktivierten Influenzaspaltimpfstoffen hergestellt. Die von der WHO und der Europäischen Union geforderten Richtlinien der Good Manufacturing Practice (GMP) werden eingehalten.

Die monovalente Bulkware wird ohne Adjuvans als konzentriertes finales inaktiviertes Spalt-Virusmaterial formuliert, das dann in den Antigenbehälter gefüllt wird.

AS03 ist ein firmeneigenes Adjuvans von GSK, das die Öl-in-Wasser-Emulsion SB62 enthält, die aus einer DL- $\alpha$ -Tocopherol-haltigen Ölphase und Squalen sowie einer wässrigen, das nicht-ionische Detergens Tween 80 enthaltenden Phase besteht. Die SB62-Emulsion, die die Basis des Adjuvans AS03 bildet, wurde bereits in verschiedenen Maßstäben für klinische Chargen hergestellt. Die Herstellung des Adjuvans im Maßstab von 70 l, 250 l und möglicherweise 500 l befindet sich noch in der Entwicklung.

Der finale inaktivierte AS03 adjuvantierte Spaltvirusimpfstoff wird kurz vor Verabreichung durch Rekonstitution gewonnen.

### **3 Produktfreigabe**

Das Testprogramm zur Qualitätskontrolle des Impfstoffs wurde entwickelt durch die Übertragung von technischen Spezifikationen und allgemeinen Zulassungsanforderungen, wie sie in der Europäischen Pharmakopöe definiert sind.

Das Endprodukt wird intern von GSK Biologicals auf der Grundlage der vollständigen Dokumentation in Bezug auf Herstellung und Qualitätskontrolle freigegeben. Das Testprogramm wird im Folgenden beschrieben. Die OMCL-Freigabe von Chargen des Pandemieimpfstoffs erfolgt durch die unten genannte, für die Freigabe von Chargen zuständige, vom European Directorate for the Quality of Medicines anerkannte Behörde.

Institut Scientifique de Santé Publique  
14, rue Juliette Wijtsman – 1050 Bruxelles  
Belgien

Paul – Ehrlich – Institut  
Bundesamt für Sera und Impfstoffe  
Federal Agency for Sera and Vaccines

51-59, Paul Ehrlich Straße  
63225 Langen, Postfach 63207 Langen  
Deutschland

NIBSC

AFSSAPS

Interne Tests und Produktionsfreigaben erfolgen gemäß den internen Qualitätssystemen von GSK Biologicals, den geltenden Regelungen und Vorschriften und den OMCL-Anforderungen.

Die nationale Freigabe von Chargen erfolgt durch das Paul-Ehrlich-Institut

Die (oben in Tabelle 1, 2 und 3 aufgeführten) Spezifikationen und Freigabekriterien können abhängig von den Ergebnissen im Verlauf des Entwicklungsprogramms und des Pandemie Mock-up-Zulassungsprozesses geändert werden.

Das Endprodukt, das im Fall einer Pandemie ausgeliefert wird, entspricht den von der zuständigen Zulassungsbehörde definierten Anforderungen. Weitere (beispielsweise von Zulassungsbehörden) geforderte Änderungen/Aktualisierungen des Herstellungsverfahrens und/oder der Produktspezifikationen werden umgesetzt. Die Zulassungsbehörden werden über solche Änderungen in Kenntnis gesetzt. Ohne eine vorherige behördliche Genehmigung, werden keine Änderungen dieser Produktspezifikation umgesetzt, die nicht unangemessen zurückgehalten oder verzögert werden dürfen.

#### **4 Sonstiges**

##### **4.1 Primärverpackung**

Die Impfstoffbestandteile (Antigen und Adjuvans) werden in Glasampullen mit Gummistopfen bereitgestellt. Die genauen Angaben auf der Primärverpackung entsprechen dem bei der EMEA im Februar 2007 eingereichten Antrag auf Marktzulassung und der anschließend von der EMEA für die Marktzulassung genehmigten Form. Eine Kopie wird der Behörde zur Verfügung gestellt.

##### **4.2 Stabilität**

Der Impfstoff bleibt während der angegebenen Haltbarkeitsdauer unter der Voraussetzung stabil:

dass er bei einer Temperatur von 2-8 °C gelagert wird,

dass er lichtgeschützt aufbewahrt wird und

dass er nicht eingefroren wird.

##### **4.3 Haltbarkeit**

Aufgrund derzeit verfügbarer Daten zum beträgt die Mindesthaltbarkeit des Impfstoffs 12 Monate.

#### **4.4 Endverpackung**

Der Impfstoff wird in Pappschächeln zu 50 Ampullen verpackt. In Absprache mit der Behörde können auch andere Packungsgrößen verwendet werden. Alle Verpackungen sind ausreichend stabil, um die Glasampullen zu schützen.

#### **4.5 Kennzeichnung und Produktinformation**

Alle Kennzeichnungen und Produktinformationen entsprechen dem bei der EMEA im Februar 2007 eingereichten Antrag auf Marktzulassung und der anschließend von der EMEA für die Marktzulassung genehmigten Form. Eine Kopie wird der Behörde zur Verfügung gestellt.

#### **4.6 Lagerung und Transport**

Der Lagerort des Vertragspartners oder gegebenenfalls des verbundenen Unternehmens muss gemäß GMP für die Lagerung von Produkten, die der Kühlkette unterliegen, zertifiziert sein. Der Impfstoff muss bei einer Temperatur von 2-8 °C gelagert und transportiert werden. Während des Transports muss die Temperatur kontrolliert und dokumentiert werden.

#### **4.7 Verabreichung des Impfstoffs**

Der Impfstoff ist intramuskulär zu verabreichen.

**Anlage 2 zum Vertrag des Bundes und der Länder mit GSK über die Bereitstellung eines Pandemie-Impfstoffes für die Bundesländer**

Land	Bestellmenge Dosen Pandemie-Impfstoff (x1000)*	Prozentualer Bevölkerungsanteil
<b>insgesamt</b>		<b>100 %</b>
Baden-Württemberg	10.736	13,02
Bayern	12.469	15,13
Berlin	3.395	4,12
Brandenburg	2.559	3,10
Bremen	663	0,80
Hamburg	1.744	2,12
Hessen	6.092	7,39
Mecklenburg-Vorpommern	1.707	2,07
Niedersachsen	7.994	9,70
Nordrhein Westfalen	18.058	21,90
Rheinland-Pfalz	4.059	4,92
Saarland	1.050	1,27
Sachsen	4.274	5,18
Sachsen-Anhalt	2.470	3,00
Schleswig-Holstein	2.833	3,44
Thüringen	2.335	2,83
<b>Summe</b>	<b>82.438</b>	<b>100 %</b>

**Bitte beachten Sie, dass aufgrund der Abfüllung (Multidosenbehältnisse, Paletten) ein Auf- und Abrunden der Bestellungen erforderlich ist.**

\* Für die Berechnung der benötigten Dosen an pandemischem Impfstoff wurde auf der Basis der Bevölkerungszahl von zwei Impfungen pro Person ausgegangen