

Repack Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2) vaccine bij -70° C

Het Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2) vaccine is uiterst labiel. MHRA (UK) heeft een houdbaarheidstermijn goedgekeurd van 6 maanden bij -70° C en van 5 dagen (120 uur) bij 2-8° C na ontdooien op basis van de overgelegde data. De houdbaarheidstermijnen zijn ongebruikelijk kort bij deze temperatuur. Mogelijk dat de houdbaarheidstermijn bij -70° C periode kan worden verlengd als meer stabiliteitsdata beschikbaar komen: de real time stabiliteitsstudies zullen op dit moment nog geen data voor een langere periode hebben gegenereerd omdat het vaccin nog maar net ontwikkeld is. Gezien de labiliteit van het product zal extrapolatie van de houdbaarheidstermijn bij -70° C naar bijvoorbeeld een jaar waarschijnlijk nog niet mogelijk zijn. De houdbaarheid van het ontdooide vaccin zal waarschijnlijk al maximaal zijn en niet op basis van extra data verlengd kunnen worden.

Uit het Public Assessment Report van de MHRA blijkt het volgende:

<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19/summary-public-assessment-report-for-pfizerbiontech-covid-19-vaccine#further-information>

- Tijdens de opslag in -70° C moet het product afgeschermd worden tegen licht door bewaren in de originele verpakking.
- Handelingen met de ontdooide vials mogen bij daglicht worden uitgevoerd, maar mogen niet blootgesteld worden aan direct zonlicht of UV licht.

De cold chain bij -70° C tijdens transport wordt door Pfizer bewaakt door transport in speciaal voor dit product ontworpen ultra-diepvriesboxen met ingebouwde GPS en temperatuurmeting. De temperatuur kan op afstand worden gemonitord door Pfizer. De speciale boxen zijn waarschijnlijk onderdeel van de marktoelating.

De instructie voor gebruik gaat er vanuit dat een box met vials geheel wordt ontdooid en dat er tijdens de opslag bij -70° C geen handelingen worden verricht waarbij de box geopend moet worden. In Europa lijkt alleen de box (tray) met 195 vials a 5 doses geleverd te worden. In de USA wordt in de markttoelating ook gesproken over een box met 25 vials a 5 doses.

<https://www.fda.gov/media/144413/download> :

"Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Suspension for Intramuscular Injection, Multiple Dose Vials are supplied in a carton containing 25 multiple dose vials (NDC 59267-1000-3) or 195 multiple dose vials (NDC 59267-1000-2)."

Regulatoire overwegingen voor repack van het product bij -70° C

Uitgangspunt van de geneesmiddelenautoriteiten is dat de toegelaten instructies voor transport en gebruik in de Summary of Product Characteristics (SmPC) nageleefd worden om de integriteit en de effectiviteit van het product te garanderen. De labiliteit van het product impliceert dat dit juist voor het Pfizer-BioNTech COVID-19 zeer belangrijk is en er geen ruimte is om hiervan af te wijken zonder risico.

De SmPC die het EMA gaat vaststellen is op dit moment nog niet bekend, maar verwacht kan worden dat de EMA SmPC in lijn zal zijn met beoordeling van MHRA. Hoewel MHRA de beoordeling eerder en mogelijk op basis van minder data dan het EMA heeft uitgevoerd, is niet te verwachten dat het EMA zodanig meer data ter beschikking heeft dat de gebruikscondities zullen verschillen.

Indien van de gebruiksinstructies in de SmPC wordt afgeweken op eigen initiatief, zal Pfizer geen productaansprakelijkheid erkennen. Een gevalideerde repack-procedure geleverd door de fabrikant Pfizer zou daarom de beste optie zijn.

Gezien de enorme druk om voldoende vaccins wereldwijd te leveren is echter niet te verwachten dat Pfizer prioriteit zal geven aan het ontwikkelen en valideren van een repack-procedure van het product bij -70°C , die bovendien een (major) amendement van de marktoelatingscondities vergt. Een dergelijk amendement zal ook weer beoordelingstijd van het EMA vergen. Op korte termijn valt geen gevalideerde repack-procedure van Pfizer te verwachten. Omdat in de 5.1.2a een verpakking van 25 vials is toegelaten, zou deze verpakkingsoptie mogelijk in de EU op termijn ook ter beschikking kunnen komen, maar ook dit zou dan een registratiewijziging betekenen.

Een eventuele repack van het product tijdens de -70°C - periode op eigen initiatief kan beschouwd worden als een extra productiestap. Het bedrijf dat de repack-handeling uitvoert moet dit doen onder GMP condities en een fabrikantenvergunning. Dit betekent ook dat de procedure gevalideerd moet worden om na te gaan of de procedure de integriteit en werkzaamheid van het product niet aantast. Ook moet het vervoer in de 'repack-boxen' gevalideerd zijn. Hierbij zou ook moeten worden voorzien in real-time temperatuurmeting en GPS. Mogelijk zijn er meer regulatoire en/of juridische consequenties.

In de UK en in de USA wordt niet afgeweken van de gebruiksinstructie van Pfizer en wordt per tray ontdooid.

NHS lijkt wel ontdooid vials te herverdelen. De NHS heeft hiervoor SOPs ontwikkeld. In Nederland is de herverdeling van de ontdooid vials mogelijk ook te beschouwen als een productiestap, met invullen en etiketteren. De eisen die hier aan gesteld worden zouden ook goed in kaart gebracht moeten worden.

Praktische overwegingen voor repack van het product bij -70°C

Indien een repack procedure vanuit regulator, juridisch en wellicht ook politiek perspectief haalbaar wordt geacht, moet de haalbaarheid van het ontwikkelen van repack procedure vanuit praktisch oogpunt worden uitgezocht.

Omstandigheden van repack

In een repack procedure mag het product niet blootgesteld worden aan licht en mag het maar minimale tijd buiten -70°C komen. De repack-procedure zal daarom een lastige procedure zijn door:

- Lage temperatuur van de omgeving: kamertemperatuur, 15°C , $2-8^{\circ}\text{C}$ of zelfs -20°C ?
- Alle voorzorgsmaatregelen die samenhangen met droogijs en het manipuleren van vials van -70°C
- Noodzaak om de repack procedure binnen een minimale tijdsduur uit te voeren

Nagegaan moet worden of een werkbare procedure onder deze omstandigheden kan worden ontwikkeld.

Vervoer na repack

De kleinere hoeveelheid vials moet worden vervoerd in geschikte boxen met gevalideerde temperatuurbewaking.

Zoals hierboven al gemeld, heeft Pfizer in de USA de optie van boxen van 25 vials in de FDA-vergunning staan. Mogelijk zouden deze boxen betrokken kunnen worden bij Pfizer of de fabrikant van die boxen. De vraag is of Pfizer hier aan wil/kan meewerken.

5.1.2a

5.1.2a

Nagegaan zou kunnen

worden of voor Nederland een dergelijke uitbesteding mogelijk is. Overigens zal waarschijnlijk geen repack van de vials bij -70 plaatsvinden. Uit de 5.1.2a media blijkt dat voor de vaccinatie van bewoners van verpleeghuizen en andere zorginstellingen mobiele vaccinatieteams worden ingezet.

<https://www.dvz.de/dossiers/impfstoff-logistik/detail/news/kuehne-nagel-uebernimmt-impfstofflogistik-in-nordrhein-westfalen.html>

https://www.hessen.de/fuer-buerger/corona-in-hessen/fragen-und-antworten-zur-impfkoordination#Mobile_Impfteams

Validatie van de repack procedure

Vanuit GMP-oogpunt is validatie van een zelf-ontwikkelde repack-procedure gewenst. Belangrijke variabelen om te onderzoeken kunnen zijn:

- De temperatuur van het product tijdens de procedure
- Robuustheid en doorlooptijd van de repack procedure
- Behoud van de stabiliteit van de lipide-RNA nanodeeltjes na repack. Dit vergt inzage in de technische productdetails, specificaties en analyse technieken. Het is niet duidelijk welke analysetechnieken hierbij door Pfizer worden toegepast en of deze beschikbaar zijn op korte termijn. De methoden moeten ook voor dit product gevalideerd worden.
- Condities en behoud van productintegriteit tijdens vervoer in de kleinere boxen. Hierbij moet ook nagegaan worden of in iedere box steeds dezelfde hoeveelheid vials nodig is of dat dit variabel kan zijn. De hoeveelheid zal namelijk o.a. van invloed zijn op de temperatuur en gevaar van breken.
