

Convention

entre

Glaxo Group Limited
Glaxo Wellcome House
Berkley Avenue
Greenford
UB6 0NN
Royaume Uni

("GGL")

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgique

("GSK Bio")

GlaxoSmithKline SA
Rue du Tilleul 13
B-1332 Genva
Belgique

("GSK SA")

(collectivement "GSK")

et

L'Etat Belge, représenté par son Ministre de la Santé Publique

("MSP")

SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement
Place Victor Horta 40 boîte 10
1060 Bruxelles
Belgique

concernant

La fourniture de vaccins pandémiques contre la grippe

Table des matières

<u>Convention</u>	1
<u>Préambule</u>	3
<u>1. Définitions et interprétation</u>	5
<u>2. Production, achat, et Livraison du Vaccin Pandémique</u>	10
<u>3. Garantie avant péremption et fourniture de Nouveaux Composés</u>	11
<u>4. Stockage et étiquetage</u>	16
<u>5. Modalités de livraison, transfert des risques et droits de propriété</u>	16
<u>6. Agréation du Vaccin Pandémique</u>	17
<u>7. Conditions financières</u>	18
<u>8. Autorisation Règlementaire</u>	19
<u>9. Sécurité et de retrait des vaccins</u>	19
<u>10. Import et export</u>	20
<u>11. Déclarations et garanties</u>	20
<u>12. Responsabilité et indemnisation</u>	22
<u>13. Droits de propriété intellectuelle</u>	23
<u>14. Limitation de responsabilité</u>	23
<u>15. Durée et fin de la convention</u>	24
<u>16. Dispositions finales</u>	25
<u>Annexe A – Specifications du vaccin</u>	31
<u>Annexe B – Conditions spécifiques</u>	35
<u>Annexe C – Délais prévisionnels de production pour la production du Vaccin Pandémique</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>Annexe D – Lignes Directrices relatives à la Communication</u>	39
<u>Annexe E – Recommandations de l'EMEA</u>	40

Préambule

Les termes utilisés dans ce Préambule sont définis à l'article 1er ci-après.

- A. Glaxo Group Limited fait partie du groupe de sociétés GlaxoSmithKline. Certaines Sociétés Affiliées de Glaxo Group Limited développent et fabriquent des vaccins pour le Groupe et développent actuellement des vaccins contre différentes souches pandémiques du virus de la grippe. Glaxo Group Limited détient et contrôle certains droits de propriété intellectuelle en rapport avec ces vaccins contre la grippe ayant un potentiel pandémique. GlaxoSmithKline SA commercialise les vaccins pour le Groupe en Belgique.
- B. Suite à la déclaration de phase 6 de l'Organisation Mondiale de la Santé le 11 juin 2009, le MSP a décidé d'accroître le niveau de préparation contre la grippe pandémique en Belgique et, pour ce faire, souhaite acquérir le Volume Pandémique Total et GSK a consenti à lui Livrer un pourcentage spécifique et déterminé du Volume Total de Production Hebdomadaire à concurrence du Volume Pandémique Total, selon les conditions déterminées dans la présente Convention.
- C. GSK dispose d'une autorisation de mise sur le marché prototype de l'EMEA et de la Commission européenne pour produire un vaccin contre la souche du virus de la grippe A/H5N1/Vietnam. Cette Autorisation Règlementaire sera modifiée sur la base d'une souche de grippe pandémique telle que recommandée par l'OMS. Le Vaccin Pandémique comprendra un Composé Adjuvant séparé et un Composé Antigène Pandémique séparé.
- D. Le MSP souhaite par ailleurs réserver un Nouveau Vaccin Pandémique dans l'éventualité d'une Déclaration de Nouvelle Pandémie pendant la Durée.
- E. La capacité de production de GSK du Vaccin Pandémique dans les Infrastructures Pandémiques (avec une capacité de remplissage actuellement estimée par GSK à 530 millions de Doses sur six mois) dépend d'un nombre de facteurs tels que la souche exacte qui doit être incluse dans le Vaccin Pandémique et le rendement de production de l'antigène pour cette souche. La libération interne à GSK de l'antigène en vrac (bulk) et le remplissage du Vaccin Pandémique ne pourront commencer qu'après la réception par GSK ou une Société Affiliée des réactifs calibrés, associés au germe antigénique pertinent, reçus du laboratoire de référence de l'OMS, ce qui est hors du contrôle de GSK.
- F. Les Parties reconnaissent l'urgence de la crise de santé publique.
- G. Eu égard à ce qui précède, ainsi que, d'une part, à l'urgence de prendre les mesures adaptées à la situation considérée et, d'autre part, au fait que GSK est la seule firme pharmaceutique ayant enregistré un vaccin prototype comprenant un Composé Antigène et un Composé Adjuvant séparés, ce qui, le cas échéant, permettrait le remplacement du Composé Antigène Pandémique par un autre composé antigène en cas de mutation ou apparition d'un nouveau virus si le Vaccin Pandémique n'a pas encore été administré, le Conseil des Ministres a décidé de recourir à la procédure négociée, sans publicité, sur la base de l'article 17, § 2, 1° c) et f) de la loi du 24 décembre 1993 relative aux marchés publics et a donné mandat au MSP pour ouvrir des négociations avec GSK pour acquérir en son nom et pour son compte des Vaccins Pandémiques, sans préjudice aux autres dispositions légales et réglementaires applicables en matière de marchés publics.
- H. Eu égard aux exigences particulières du marché et compte tenu des impératifs de santé publique, notamment de l'urgence s'y rapportant, les Parties reconnaissent que (i) le Vaccin Pandémique pourrait être administré sans Autorisation Règlementaire, (ii) que le Vaccin Pandémique fait l'objet d'études cliniques dont les résultats ne sont pas encore connus à la Date d'Entrée en Vigueur et (iii) qu'il est donc indispensable, au-delà de la dérogation aux articles 20 et 66 du Cahier Général des Charges de l'Etat (Annexe à l'Arrêté Royal

du 26 septembre 1996) prévue dans le Cahier Spécial des Charges DG2/2009/INFLUENZA/VACCINS et réitérée pour autant que de besoin dans la présente Convention, de déroger aux articles 12, 15§2, 16, 18, 19, 20 et 55 du Cahier Général des Charges, dans la mesure nécessaire à la prévalence de la présente Convention, en particulier de ses articles 11, 12 et 14, sur lesdits articles. GSK reconnaît que le marché découlant de la présente Convention est soumis au Cahier Spécial des Charges n° DG2/2009/Influenza/Vaccins pour autant que les dispositions de celle-ci n'y dérogent pas.

Les Parties se sont accordées sur les termes de la présente Convention.

1. Définitions et interprétation

1.1 Définitions

Dans la présente Convention, sauf indication contraire ou incohérence avec le contexte, les termes suivants sont définis comme suit :

"**AFMPS/FAGG**" signifie l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé/*Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten*.

"**Autorisation Règlementaire**" signifie toute autorisation centralisée de mise sur le marché (ou toute Variation de cette dernière) pour le Vaccin Pandémique émise par l'Autorité Règlementaire Compétente sur la base du règlement (EC) No 726/2004, ou des Règlements ou Directives de la Commission mettant en œuvre ce dernier, ainsi que des lignes directrices ou principes adoptés sur la base de tels textes.

"**Autorisation Temporaire**" signifie selon le contexte une autorisation émise par l'Autorité Règlementaire Compétente conformément à l'Article 5(2) de la Directive EC/2001/83, telle que modifiée par la Directive EC/2004/27 ou tout autre accord équivalent de ladite Autorité Règlementaire Compétente autorisant GSK ou la Société Affiliée à livrer, stocker, mettre sur le marché et/ou distribuer le Vaccin Pandémique au MSP en Belgique, dans chaque cas sans autorisation centralisée de mise sur le marché complète et mise à jour conformément à la réglementation en vigueur.

"**Autorité Règlementaire Compétente**" signifie l'EMA et la Commission Européenne ou l'AFMPS/FAGG et le Ministre de la Santé Publique, ces deux derniers agissant au nom de l'Etat belge, suivant le contexte.

"**Bonnes Pratiques de Fabrication**" ou "**BPF**" signifie les bonnes pratiques de fabrication conformément aux standards actuellement exigés par la législation européenne et en particulier ceux définis par la Directive CEE/91/356, telle que modifiée par la Directive CE/2003/94 et la Directive CEE/91/412 telles que celles-ci seront le cas échéant ultérieurement modifiées, ou toute autre réglementation applicable en ce compris en particulier les guidelines déterminées dans le « Volume 4 du EudraLex - Les Règles Régissant Les Produits médicaux dans l'Union Européenne ».

"**Clients**" signifie les Etats (ou leurs représentants), en ce compris le MSP, qui, au moment où il convient de se référer à ce terme, ont un contrat avec GSK ou toute Société Affiliée pour la fourniture de Vaccins Pandémiques dont le Composé Antigène Pandémique est fabriqué à l'Infrastructure Antigène Pandémique pendant la Durée.

"**Clients Nouveaux**" signifie, au moment où il convient de se référer à ce terme, les Etats (ou leurs représentants) titulaires du même droit de réservation que celui conféré au MSP par la présente Convention, en particulier son article 3.4, et qui ont régulièrement exercé ledit droit pour acquérir un Nouveau Vaccin Pandémique dont le composé antigène (pandémique) sera fabriqué à l'Infrastructure Antigène Pandémique

"**Composé Adjuvant**" signifie le composé adjuvant du Vaccin Pandémique tel que décrit plus en détail à l'Annexe A et, dans le cas où le MSP a exercé ses droits en vertu de l'article 3.2, peut également signifier le Composé Adjuvant de Remplacement.

"**Composé Adjuvant de Remplacement**" signifie tout composé adjuvant fourni conformément à l'article 3.2.

"**Composé Antigène Nouvelle Souche**" signifie le composé antigène visé à l'article 3.3.1 et à l'article 3.3.2 de la présente Convention.

"Composé Antigène Pandémique" signifie le composé antigène basé sur la souche virale pandémique de la grippe qui a été identifiée par l'OMS au moment de la Déclaration Pandémique tel que décrit plus en détail à l'Annexe A

"Composé Antigène de Remplacement" signifie tout composé antigène fourni conformément à l'article 3.2

"Composé(s)" signifie le Composé Adjuvant et/ou le Composé Antigène Pandémique, en fonction du contexte.

"Contrôle" signifie la détention directe ou indirecte :

- a) de plus de 50 % (cinquante pourcent) du capital d'une société donnant des droits de vote ; ou
- b) du pouvoir de désigner au moins la moitié du Conseil d'Administration ou d'un organe similaire d'une société ; ou
- c) du pouvoir, conformément aux statuts de la société ou de tout autre document ou accord réglementant cette société, de faire en sorte que les affaires d'une société soient menées conformément à la volonté du titulaire de ce droit.

"Convention" signifie la présente Convention, en ce compris toutes ses Annexes, telles que modifiées conformément à l'article 16.5 le cas échéant.

"Date d'Entrée en Vigueur" signifie la date à laquelle toutes les Parties ont signé la présente Convention.

"Date de Péréemption" signifie le dernier jour de la Durée Avant Péréemption.

"Décision" signifie, selon le contexte, toute décision judiciaire, administrative, ou arbitrale non susceptibles de recours en rapport avec une Réclamation

"Déclaration Pandémique" signifie la déclaration de l'OMS du 11 juin 2009 indiquant que la Phase 6 a été atteinte concernant une souche virale de la grippe A/H1N1/Lignée Porcine.

"Déclaration de Nouvelle Pandémie" signifie une déclaration de l'OMS, pendant la Durée, indiquant que la Phase 6 a été atteinte concernant une Nouvelle Souche Virale Recommandée autre que celle de la grippe A/H1N1/Lignée Porcine.

"Dose" signifie une dose unique de Vaccin Pandémique pour un adulte en bonne santé, telle que spécifiée dans les Spécifications.

"Droit de Mise à Disposition" signifie le droit de mise à disposition tel que décrit à l'Annexe B relatif à la réservation de Nouveaux Vaccins Pandémiques.

"Durée" signifie la durée de la présente Convention déterminée à l'Annexe B, sans préjudice de toute résiliation anticipée conformément à l'article 15.

"Durée Garantie Avant Péréemption de l'Adjuvant" signifie la période de trente-six (36) mois commençant le jour de la Livraison du Composé Adjuvant au MSP.

"Durée Garantie Avant Péréemption de l'Antigène" signifie la période de dix-huit (18) mois commençant le jour de la Livraison du Composé Antigène Pandémique au MSP.

"Durée Avant Péréemption" signifie la durée réelle de validité, selon les cas du Composé Antigène Pandémique ou du Composant Adjuvant, telle que déterminée conformément à l'article 3.1.

"**Efforts Commerciaux Raisonables**" signifie tous les efforts et les ressources à mettre en œuvre par GSK, avec la même diligence que tout autre fabricant de vaccins antigrippaux placé dans les mêmes circonstances, tenant compte de toutes les circonstances pertinentes de nature technique, juridique, scientifique et/ou médicale en rapport avec le Vaccin Pandémique et les pandémies visées dans la Déclaration Pandémique et la Déclaration de Nouvelle Pandémie.

"**EMEA**" signifie l'Agence Européenne des Médicaments.

"**Faute Intentionnelle**" signifie tout acte ou omission intentionnels, lorsque son auteur a agi dans un but répréhensible ou illicite et sans égard pour un risque évident ou connu, dont l'importance rend hautement probable le fait que le dommage causé excèdera le bénéfice tiré ou pouvant en être tiré.

"**Force Majeure**" signifie toute cause empêchant une partie de satisfaire à toute obligation lui incombant en vertu de la présente Convention qui découle de ou est imputable à des faits, des événements, des omissions ou des accidents se trouvant hors de leur contrôle raisonnable ou de leur propre fait, en ce compris, les grèves, les lockouts ou toute autre contentieux industriel empêchant l'exécution de la présente Convention (qu'ils impliquent le personnel de GSK et/ou de ses Sociétés Affiliées, du MSP ou de tout tiers), le Fait du Prince, le manque irrémédiable de matériel indispensable (en ce compris celui des œufs de poule et toute autre matière première essentielle), l'indisponibilité totale de tout transport nécessaire, la guerre, les émeutes, le désordre civil, le dommage intentionnel et irréparable aux Infrastructures Pandémiques et aux Infrastructures de Remplissage et de Conditionnement, le respect de toute loi ou de tout ordre de nature judiciaire ou gouvernementale ou parastatale ou de toute autre institution compétente (en ce compris l'OMS), incapacité de GSK et/ou ses Sociétés Affiliées de mener des activités de production et de développement en raison d'un manque de personnel résultant d'une épidémie ou d'une maladie, d'un incendie, d'inondations, d'un orage, pour autant que l'élément fondant la Force Majeure soit irrésistible et qu'il ne puisse y être remédié par la Partie invoquant la Force Majeure.

"**Germe de l'Antigène Pandémique**" signifie le germe pour le Composé Antigène Pandémique tel que préparé par un laboratoire de référence de l'OMS.

"**Groupe**" signifie GSK et ses Sociétés Affiliées.

"**GSK Export**" signifie GlaxoSmithKline Export Limited, une Société Affiliée constituée conformément aux droits de l'Angleterre et du Pays de Galle ayant son siège social à 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Angleterre.

"**Immunité Réactive Croisée**" signifie une réaction immune contre soit (a) une souche de virus 'drift' de celui utilisé pour le Composé Antigène Pandémique fourni initialement en vertu de l'article 2 ou (b) une souche de virus non-H1N1 pour chaque cas tel que démontré par l'induction de taux de séroconversion (défini comme le pourcentage d'individus démontrant une augmentation minimum de 4 fois du titre en anticorps neutralisants) au jour 21 après la vaccination chez au moins 60% des sujets adultes précédemment vaccinés, dans le cadre d'une étude GSK sponsorisée, avec 2 doses d'un vaccin expérimental avec la même souche de virus que celle utilisée pour le Composé Antigène Pandémique fourni initialement en vertu de l'article 2.

"**Infrastructure Antigène Pandémique**" signifie les infrastructures de Dresden en Allemagne qui sont la propriété et sont exploitées par une Société Affiliée.

"**Infrastructures de Remplissage et de Conditionnement**" signifie les infrastructures de remplissage et/ou les infrastructures de conditionnement à Wavre et/ou Rixensart en Belgique, qui sont la propriété et sont exploitées par GSK ou une Société Affiliée et/ou toute autre infrastructure, (en ce compris les infrastructures de tiers) que désigneront GSK ou sa Société Affiliée le cas échéant, avec notification écrite au MSP, pour le remplissage et/ou le conditionnement des Vaccins Pandémiques, pour autant que ces infrastructures soient agréées BPF en tant que fabricant conformément à la réglementation en vigueur.

"Infrastructures Pandémiques" signifie en relation avec la production du Composé Antigène Pandémique, l'Infrastructure Antigène Pandémique et en relation avec la production du Composé Adjuvant, les infrastructures en Belgique qui sont la propriété et sont exploitées par GSK ou une Société Affiliée (ou toute autre infrastructure que GSK pourra désigner le cas échéant).

"Libérer ou Libération" signifie une procédure en deux étapes au cours de laquelle (i) la personne qualifiée telle que visée par l'Art 51 de la Directive 2001/83, au terme d'un examen des données de production et de contrôle d'un lot particulier, veille à ce que le lot ait été fabriqué et contrôlé conformément aux principes et lignes directrices des BPF des médicaments et donne son aval pour la mise sur le marché du lot en question et (ii) un OMCL, agissant comme laboratoire de contrôle indépendant, octroie un certificat de conformité aux normes/réglementation en vigueur, pour le lot concerné, sur base d'une part de l'évaluation critique des données protocole fournies par le producteur pour les aspects production et contrôle de qualité, et d'autre part, le cas échéant, des résultats de tests effectués par l'OMCL lui-même. La Libération s'effectuera aux frais de GSK et vaudra réception technique.

"Lieu de Livraison" signifie le lieu de livraison indiqué à l'Annexe B.

"Lignes Directrices ICH" signifie les lignes directrices applicables utilisées par la Conférence Internationale sur l'Harmonisation des Exigences Techniques pour l'enregistrement des Produits Pharmaceutiques à usage humain.

"Livrer ou Livraison" signifie le fait pour GSK ou l'une de ses Sociétés Affiliées d'exécuter toutes les obligations de livraison du vendeur, conformément à l'article 5 de la présente Convention, au Lieu de Livraison.

"Nouvelle Souche Virale Recommandée" signifie une souche virale, autre que la souche du Composé Antigène Pandémique, reprise ou figurant, pendant la Durée, sur la liste de l'OMS des virus de la grippe ayant un potentiel pandémique humain.

"Nouveau Composé" signifie selon les cas un ou plusieurs composé(s) fourni(s) conformément aux articles 3.2 et/ou 3.3.

"Nouveau Vaccin Pandémique" signifie le vaccin à Livrer conformément à l'article 3.4 de la présente Convention et incluant un composé antigène pandémique identifié lors de l'une ou l'autre Déclaration de Nouvelle Pandémie visée à l'article 3.4 de la présente Convention.

"Nouveau Volume Pandémique Total" le nombre de doses de Nouveau Vaccin Pandémique correspondant au nombre de Doses pour lesquelles le Droit de Mise à Disposition sera dû en vertu de la présente Convention.

"OMS" signifie l'Organisation Mondiale de la Santé.

"Partie(s)" signifie MSP et/ou GSK.

"Partie GSK Indemnisée" signifie GSK, ses Sociétés Affiliées et leurs employés, administrateurs ou directeurs, pour autant que GSK, ses Sociétés Affiliées, leurs employés, administrateurs ou directeurs n'aient pas commis de Faute Intentionnelle.

"Période de Production" signifie, à la discrétion de GSK, la période pendant laquelle les Sociétés Affiliées (a) ne produisent aucun vaccin annuel trivalent contre la grippe saisonnière à l'Infrastructure Antigène Pandémique ou (b) n'exercent aucune activité d'entretien à l'Infrastructure Antigène Pandémique, étant entendu que GSK décidera, de manière discrétionnaire mais sans préjudice du Planning Final ni de ses Efforts Commerciaux Raisonables, si elle consacrera la capacité entière ou seulement une partie des Infrastructures Pandémiques à la fabrication, le remplissage et/ou le conditionnement du Composé Antigène de Remplacement ou du Composé Antigène Nouvelle Souche.

" **Planning Final** " signifie le planning de livraison du Volume Pandémique Total conforme au point 9 de l'Annexe B et communiqué au MSP conformément à l'article 2.2.

"**Planning Prévisionnel de Livraison**" signifie, selon le cas, le planning indiquant les délais prévisionnels de livraison figurant en Annexe B ou tout planning indiquant les délais prévisionnels de livraison établi sur la base de celui figurant à l'Annexe B.

"**Pourcentage Attribué**" signifie le pourcentage déterminé à l'Annexe B.

"**Prix**" signifie les prix des Vaccins Pandémiques tels que plus amplement décrits à l'Annexe B.

"**Réclamation**" signifie toute demande adressée à une Partie GSK Indemnisée en vue de l'obtention d'une indemnisation.

"**Rendement Monobulk**" signifie le rendement effectif de bulk de production du Composé Antigène Pandémique par œuf inoculé (en ce compris tout rendement de surdosage, sur-remplissage ou remplissage pour la libération du Vaccin Pandémique).

"**Société Affiliée**" signifie toute société qui Contrôle, est contrôlée par ou est sous le Contrôle conjoint de GSK et/ou de la société mère chapeautant tout le Groupe.

"**Spécifications**" signifie les spécifications du Vaccin Pandémique déterminées à l'Annexe A et ainsi qu'elles pourront être mises à jour ou remplacées conformément à la présente Convention.

"**Vaccin Pandémique**" signifie le vaccin à virion fragmenté avec adjuvant mis au point par le Groupe, qui comprend un Composé Adjuvant et un Composé Antigène Pandémique séparés, tels que décrits plus en détail dans les Spécifications et les références au Vaccin Pandémique comprennent, le cas échéant, toute référence à chaque Composé et/ou Nouveau Composé en fonction du contexte.

"**Variations**" signifie les modifications de l'Autorisation Règlementaire pour le Vaccin telles qu'elles peuvent être exigées par le Règlement EC/1085/2003 et le Règlement EC/1234/2008.

"**Volume de Production Attribué**" signifie le nombre de Doses du Composé Antigène Pandémique correspondant au Pourcentage Attribué concerné du Volume Total de Production Hebdomadaire et une quantité égale de Doses du Composé Adjuvant.

"**Volume Pandémique Total**" signifie la quantité totale de Doses de Vaccin Pandémique devant être Livrées en vertu de la présente Convention pendant sa Durée, soit 12,6 millions de Doses.

"**Volume Total de Production Hebdomadaire**" signifie le volume réel de production hebdomadaire de Composé Antigène Pandémique rempli par GSK et Libéré à l'exception de tout lot défectueux et tout échantillon écarté. Il est entendu que les premières 500.000 doses de Composé Antigène Pandémique sont réservées par GSK conformément à son planning de continuité d'activité et n'entrent dès lors pas en compte dans l'évaluation dudit volume.

1.2 Interprétation

Dans la présente Convention, les règles d'interprétation suivantes sont d'application:

- 1.2.1 les références incluent le pluriel et vice versa ;

- 1.2.2 toute référence à tout droit, législation, réglementation inclut la référence à toute révision ou modification de l'instrument concerné, sauf si la révision ou la modification ne s'applique pas aux opérations en cours ;
- 1.2.3 sauf indication contraire, les références aux "jours" sont des références aux jours calendriers en ce compris les samedis, les dimanches et les jours fériés en Belgique ;
- 1.2.4 les références à "GSK" sont comprises comme les références à Glaxo Group Limited, GlaxoSmithKline Biologicals SA, GlaxoSmithKline SA et leurs Sociétés Affiliées respectives. Dans le cas où les droits et obligations relatifs à la facturation et au paiement du Droit de Mise à Disposition et/ou du Prix sont transférés ou délégués par GSK à GSK Export ou à toute autre Société Affiliée dont l'identité sera préalablement notifiée par écrit au MSP, les références à "GSK" dans le contexte de la facturation et du paiement du Droit de Mise à Disposition et/ou des Prix seront entendues comme des références à GSK Export ou toute autre Société Affiliée désignée ;
- 1.2.5 les références aux Annexes sont des références aux annexes jointes à la présente Convention telles que modifiées, mises à jour et/ou remplacées le cas échéant conformément à la présente Convention; et
- 1.2.6 l'utilisation de l'expression "en ce compris" sera entendue de manière non exhaustive.

2. Production, achat et Livraison du Vaccin Pandémique

2.1 Planning prévisionnel de la production du Vaccin Pandémique

En réponse à la Déclaration Pandémique, le Groupe a entamé le processus de fabrication du Vaccin Pandémique dans les Infrastructures Pandémiques et la production réelle de Vaccins Pandémiques a débuté fin juin 2009.

La libération du bulk antigène et le remplissage du Vaccin Pandémique dans des flacons dépendra de la réception par GSK ou par ses Sociétés Affiliées des réactifs calibrés, associés au Germe de l'Antigène Pandémique, de la part du laboratoire de référence désigné de l'OMS .

L'Annexe C indique les délais de production prévisionnels pour la production du Vaccin Pandémique (le « planning prévisionnel de production ») et l'Annexe B indique le planning indicatif de Livraison du Volume Pandémique Total tels qu'ils sont identifiés à la Date d'Entrée en Vigueur.

GSK s'engage à communiquer au MSP, tous les quinze jours à partir du 31 juillet 2009, un Planning Prévisionnel de Livraison actualisé, jusqu'à l'obtention des réactifs calibrés du laboratoire de référence désigné de l'OMS.

Les Parties reconnaissent que le Planning Prévisionnel de Livraison joint à la présente Convention a été établi sur la base des hypothèses suivantes concernant le Rendement Monobulk et la capacité de remplissage, et s'accordent sur le fait que si ces hypothèses ne sont pas correctes, le Volume de Production Attribué et, par conséquent, les délais pour la Livraison du Volume de Production Attribué peuvent s'écarter des prévisions initiales.

Les hypothèses sont les suivantes:

- (a) moyenne de Rendement Monobulk antigène de 22,5 microgrammes HA (Composé Antigène) par œuf inoculé; et
- (b) capacité maximum de remplissage égale à cinq cent trente (530) millions de doses de Composé Antigène Pandémique sur six mois.

A la Date d'Entrée en Vigueur, le MSP sera considéré comme ayant passé commande, et GSK comme l'ayant acceptée, pour le Volume Pandémique Total.

2.2 Planning Final

Dans les trois semaines du jour de la réception par GSK des réactifs calibrés du laboratoire de référence désigné de l'OMS, GSK communiquera le Planning Final.

2.3 Fourniture et Achat du Volume Pandémique Total et du Volume de Production Attribué

GSK mettra en œuvre les Efforts Commerciaux Raisonables afin de Livrer ou fera en sorte que ses Sociétés Affiliées fassent leurs Efforts Commerciaux Raisonables afin de Livrer au MSP, et le MSP achètera à GSK, le Volume Pandémique Total conformément au Planning Final, sans qu'il résulte de la présente disposition une obligation de résultat ou de garantie.

En revanche, GSK garantit au MSP la Livraison du Volume de Production Attribué.

2.4 Conditions suspensives

Les obligations relatives aux délais de Livraison des Vaccins Pandémiques en vertu de la présente Convention sont soumises à la condition suspensive de :

- (a) la réception par GSK ou une Société Affiliée des réactifs calibrés pour le Germe de l'Antigène Pandémique du laboratoire de référence désigné de l'OMS ; et
- (b) l'octroi par l'Autorité Réglementaire Compétente d'une Autorisation Réglementaire concernant le Vaccin Pandémique, permettant de mettre sur le marché le Vaccin Pandémique ou, à défaut, l'octroi d'une Autorisation Temporaire par l'Autorité Réglementaire Compétente. A défaut d'Autorisation Réglementaire ou d'Autorisation Temporaire, GSK aura le droit de suspendre la Livraison au MSP des Doses déjà fabriquées pour le compte de celui-ci et de les vendre à tout tiers de son choix. En ce cas, les délais fixés dans le Planning Final seront suspendus jusqu'à la date de l'octroi, par l'Autorité Réglementaire Compétente, de l'Autorisation Réglementaire ou d'une Autorisation Temporaire, étant entendu que les dates de début et de fin de Livraison seront postposées d'autant de jours que la durée de la suspension.

2.5 Modalités de Production

La production du Vaccin Pandémique à Livrer conformément à la présente Convention se fera aux Infrastructures Pandémiques, étant entendu que les activités de Remplissage et de Conditionnement et/ou de Libération pourront être effectuées aux Infrastructures de Remplissage et de Conditionnement.

Sans préjudice de ce qui précède, le MSP est informé que GSK pourrait dans les circonstances propres à l'urgence créée par la grippe pandémique changer les Infrastructures Pandémiques pour la production du Composé Adjuvant et/ou les Infrastructures de Remplissage et de Conditionnement pour certaines activités, ou adopter certains changements de procédé concernant la production, le remplissage et/ou le conditionnement du Vaccin Pandémique avant que les Variations concernées soient soumises et approuvées par l'Autorité Réglementaire Compétente.

En particulier, le MSP est informé du fait que GSK utilise pour le Composé Antigène Pandémique un processus de fabrication similaire à celui utilisé et agréé pour la fabrication des antigènes du vaccin saisonnier Alpharix sans préjudice de l'adjonction ultérieure de Thiomersal.

Tout changement que GSK entendrait effectuer en application de la présente disposition sera suivi de l'introduction par GSK d'une demande d'Autorisation Réglementaire (ou de Variation) se rapportant à ce changement.

Tout changement effectué par GSK en application de la présente disposition s'effectuera sans coûts supplémentaires quelconques pour le MSP.

3. Garantie avant péremption et fourniture de Nouveaux Composés

3.1 Détermination de la Durée Avant Péremption

GSK s'engage à effectuer des tests de stabilité des Composés Antigène Pandémique et Composé Adjuvant. Au moins une fois par an, GSK déterminera la Durée Avant Péremption des différents Composés. Les résultats de ces tests, ainsi que les conclusions de ceux-ci seront, sous le sceau de la confidentialité, transmis à un expert désigné par le MSP.

Cet engagement est pris pour la Durée de la présente Convention et perdure aussi longtemps que la Durée Avant Péremption de l'un ou l'autre des différents Composés peut être prolongée.

Si le MSP conteste la Durée Avant Péremption déterminée par GSK, les parties s'engagent à établir un dialogue en vue de la résolution de la contestation et, le cas échéant, s'apporteront mutuellement l'assistance nécessaire pour faire trancher définitivement et à bref délai leur différend par l'Institut Paul Ehrlich en Allemagne, ou par tout autre laboratoire désigné par l'Institut Paul Ehrlich et se rangeront à l'avis de l'Institut Paul Ehrlich ou du laboratoire désigné.

3.2 Remplacement lié à la Date de Péremption

Sans préjudice de l'article 2.4, le MSP peut pendant la Durée :

- (a) si la Date de Péremption du Composé Antigène Pandémique initialement fourni conformément à l'article 2 échoit avant l'expiration de la Durée Garantie Avant Péremption de l'Antigène, exiger de GSK que cette dernière remplace gratuitement tout ou partie du Volume Pandémique Total du Composé Antigène Pandémique ; et/ou
- (b) si la Date de Péremption du Composé Adjuvant initialement fourni conformément à l'article 2 échoit avant l'expiration de la Durée Garantie Avant Péremption de l'Adjuvant, exiger de GSK que cette dernière remplace gratuitement tout ou partie du Volume Pandémique Total du Composé Adjuvant ; et/ou
- (c) si la Date de Péremption du Composé Antigène Pandémique initialement fourni conformément à l'article 2 échoit après l'expiration de la Durée Garantie Avant Péremption de l'Antigène, exiger de GSK que cette dernière remplace tout ou partie du Volume Pandémique Total du Composé Antigène Pandémique et le MSP payera le Prix correspondant à ce remplacement (1 €) ; et/ou
- (d) si la Date de Péremption du Composé Adjuvant initialement fourni conformément à l'article 2 échoit après l'expiration de la Durée Garantie Avant Péremption de l'Adjuvant, exiger de GSK que cette dernière remplace tout ou partie du Volume Pandémique Total du Composé Adjuvant et le MSP payera le Prix correspondant à ce remplacement (3 €).

Le MSP ne pourra exercer qu'une seule fois son droit en vertu de l'article 3.2 (d) pendant la Durée.

3.3 Nouvelle Souche Virale Recommandée par l'OMS (stade prépandémique)

Une Nouvelle Souche Virale Recommandée pourra être utilisée pour la production de Composés Antigène Nouvelle Souche et/ou de Composés Antigène de Remplacement, selon les conditions visées ci-dessous, tant que l'OMS n'a pas fait de Déclaration de Nouvelle Pandémie.

3.3.1 Composé Antigène Nouvelle Souche

Si GSK ne démontre pas, par des tests appropriés, que le Vaccin Pandémique fourni précédemment conformément à la présente Convention a une Immunité Réactive Croisée par rapport à la Nouvelle Souche Virale Recommandée, le MSP pourra exiger de GSK que cette dernière fournisse tout ou partie du Volume Pandémique Total avec du Composé Antigène Nouvelle Souche, moyennant paiement par le MSP du Prix correspondant à cette fourniture (1 €).

En cette hypothèse, GSK notifiera au MSP les spécifications pour ce Composé Antigène Nouvelle Souche qui seront considérées comme s'ajoutant le cas échéant aux Spécifications.

3.3.2 Composé Antigène de Remplacement basé sur une Nouvelle Souche Virale Recommandée

S'il est établi par GSK, par des tests appropriés, que le Vaccin Pandémique fourni précédemment en vertu de l'article 2 a une Immunité Réactive Croisée par rapport à la Nouvelle Souche Virale Recommandée, le MSP accepte que le Composé Antigène de Remplacement à fournir en vertu de l'article 3.2 (a) ou (c) puisse, au choix de GSK, être basé sur une telle Nouvelle Souche Virale Recommandée (Composé Antigène Nouvelle Souche) ou rester basé sur la souche du Composé Antigène Pandémique. Si GSK devait décider d'utiliser la Nouvelle Souche Virale Recommandée pour la production de Composé Antigène de Remplacement en vertu des articles 3.2 (a) ou 3.2 (c), GSK notifiera au MSP les spécifications pour ce Composé Antigène de Remplacement qui seront considérées comme s'ajoutant le cas échéant aux Spécifications.

S'il est démontré que le Vaccin Pandémique fourni précédemment en vertu de l'article 2 n'a pas d'Immunité Réactive Croisée par rapport à la Nouvelle Souche Virale Recommandée, le MSP conserve le droit au remplacement gratuit tel que prévu à l'article 3.2 (a), GSK disposant alors du droit de procéder à ce remplacement soit au moyen d'un antigène basé sur la Nouvelle Souche Virale Recommandée (Composé Antigène Nouvelle Souche), soit au moyen du Composé Antigène Pandémique. Dans l'hypothèse visée à l'article 3.2 (c), le remplacement devra se faire par un antigène basé sur la Nouvelle Souche Virale Recommandée et le MSP paiera le prix correspondant à ce remplacement (1€).

3.3.3 Obligation de destruction

Si le MSP exerce l'un de ses droits conformément aux articles 3.2 et 3.3.2, GSK remplacera, en toute hypothèse les Doses de Composé Adjuvant ou de Composé Antigène Pandémique dans la mesure où GSK a reçu un certificat de destruction pour les Doses fournies précédemment conformément à l'article 2.

3.3.4 Dispositions complémentaires

Dans les hypothèses visées aux articles 3.2, 3.3.1 et 3.3.2, le MSP informera GSK par écrit de son intention d'être Livré du nombre de Doses concernées et le MSP achètera et GSK Livrera ces Nouveaux Composés conformément aux dispositions de la présente Convention qui régissent la Livraison et la facturation, sans préjudice du droit des Parties de convenir d'autres modalités.

A la réception de la demande écrite du MSP concernant les Nouveaux Composés, visés aux articles 3.2 ou 3.3, GSK fournira régulièrement au MSP un plan prévisionnel pour la Livraison des Nouveaux Composés concernés, en tenant compte des obligations de GSK de livrer le Vaccin Pandémique aux Clients et, aussi rapidement que possible, un plan définitif.

GSK mettra en œuvre des Efforts Commerciaux Raisonables pour fournir les Nouveaux Composés concernés conformément à ce plan de livraison définitif et, en tout état de cause, dans les meilleurs délais possibles, étant entendu que GSK réservera au MSP un traitement au moins aussi favorable à celui conféré à tout tiers ayant exprimé une demande de même nature au même moment ou à une date ultérieure, GSK ne donne aucune garantie concernant le respect de ce plan de livraison définitif, sans préjudice de son engagement de mettre en œuvre ses Efforts Commerciaux Raisonables à cette fin.

Il est précisé que :

- (a) GSK n'aura pas l'obligation de fournir des Nouveaux Composés pour toute Dose de Vaccin Pandémique qui aura été effectivement utilisée ou administrée à des patients ;
- (b) GSK fournira ses Efforts Commerciaux Raisonables pour Livrer le MSP dans les meilleurs délais ;
- (c) aucun Droit de Mise à Disposition ne sera réclamé au MSP pour les remplacements visés à l'article 3.

Les Parties reconnaissent que GSK peut avoir octroyé ou octroiera des droits similaires à d'autres Clients et que la capacité de production pendant une Période de Production déterminée est limitée et dépend de facteurs inconnus tels que, le cas échéant, le rendement du Composé Antigène de Remplacement ou du Composé Antigène Nouvelle Souche.

3.4 Fourniture et achat du Nouveau Vaccin Pandémique

3.4.1 Dans l'hypothèse où, pendant la Durée de la présente Convention, l'OMS déclare que la phase 6 est atteinte pour une Nouvelle Souche Virale Recommandée, GSK pourra décider d'utiliser cette souche en vue de produire un Nouveau Vaccin Pandémique. Si c'est le cas, GSK réservera pour le MSP le Nouveau Volume Pandémique Total et fournira ses Efforts Commerciaux Raisonables pour le Livrer selon les modalités décrites aux articles 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4 et 3.4.5 ci-dessous.

3.4.2 Si pendant la Durée, l'OMS déclare que la phase 4 est atteinte pour une Nouvelle Souche Virale Recommandée (la « **Pandémie A** »), le MSP disposera d'un délai de 30 jours calendrier (le « **Délai 1** ») commençant le lendemain de ladite déclaration, pour notifier à GSK que le MSP passe commande pour tout ou partie du Nouveau Volume Pandémique Total, avec un minimum de 5 millions de doses.

Si, pendant le **Délai 1** et avant que le MSP ait passé commande, l'OMS déclare que la phase 5 est atteinte pour la **Pandémie A**, le MSP disposera d'un délai de 15 jours calendrier commençant le lendemain de ladite déclaration (le « **Délai 2** »), sans que ce nouveau délai ne puisse expirer après le **Délai 1** pour notifier à GSK que le MSP passe commande pour tout ou partie du Nouveau Volume Pandémique Total avec un minimum de 5 millions de doses.

Si, pendant le **Délai 2** et avant que le MSP ait passé commande, l'OMS déclare que la phase 6 est atteinte pour la **Pandémie A**, le MSP disposera d'un délai de 48 heures commençant le lendemain de ladite déclaration (le « **Délai 3** »), sans que ce nouveau délai ne puisse expirer après le **Délai 2** pour notifier à GSK que le MSP passe commande pour tout ou partie du Nouveau Volume Pandémique Total avec un minimum de 5 millions de doses.

Si le MSP n'a pas passé commande dans le respect des délais visés ci-dessus, il sera réputé avoir renoncé irrévocablement à sa réservation du Nouveau Volume Pandémique Total.

Si (i) une commande a été passée dans le cadre de la procédure décrite ci-dessus, (ii) et si l'OMS fait une autre Déclaration de Nouvelle Pandémie (la « **Pandémie B** ») avant le passage en phase 6 de la **Pandémie A** et (iii) et si GSK décide, à son entière discrétion, de mettre en production un vaccin se rapportant à la **Pandémie B**, GSK offrira au MSP la possibilité de commuter sa commande du vaccin **Pandémie A** en une commande pour

le vaccin **Pandémie B**. Si le MSP opte pour pareille commutation, le vaccin **Pandémie A** ne lui sera pas Livré et GSK lui Livrera le vaccin **Pandémie B**.

En toutes hypothèses, dans les 48 heures de l'une ou de l'autre Déclaration de Nouvelle Pandémie, GSK notifiera au MSP sa décision de produire ou de ne pas produire le Nouveau Vaccin Pandémique. Si le MSP n'a pas reçu cette notification, le MSP interpellera GSK qui disposera d'un délai de 24 heures pour procéder à la notification de sa décision. A défaut de pareille notification, GSK sera réputé avoir décidé de ne pas produire le Nouveau Vaccin Pandémique et, dans ce cas, GSK remboursera, dans le mois, le Droit de Mise à Disposition.

Le prix de la fourniture du Nouveau Vaccin Pandémique est fixé à maximum 1 euro pour le composé antigène et à maximum 6 euro pour le composé adjuvant.

3.4.3 Planning prévisionnel de production et planning final

Au plus tard dix (10) jours ouvrables après la passation de la commande conformément aux modalités visées à l'article 3.4.2, GSK notifiera au MSP un planning prévisionnel de production. Au plus tard dix (10) jours ouvrables après la Déclaration de Nouvelle Pandémie, GSK notifiera au MSP le planning final.

Les Parties reconnaissent que le planning prévisionnel de production et le planning final que GSK établira pour le Nouveau Vaccin Pandémique, ne constituent pas un engagement de garantie de fournir le Nouveau Vaccin Pandémique dans les délais prévus sans préjudice des Efforts Commerciaux Raisonables. Par ailleurs, elles reconnaissent que le planning prévisionnel de production et le planning final du Nouveau Vaccin Pandémique dépendront en grande partie du rendement monobulk du composé antigène pandémique du Nouveau Vaccin Pandémique qui peut être différent du Rendement Monobulk du Composé Antigène Pandémique.

3.4.4 Tous les raisonnements et principes utilisés dans la présente Convention, notamment pour la détermination du planning prévisionnel de production et du planning final des Vaccins Pandémiques, seront appliqués mutatis mutandis, sur la base d'une discussion menée de bonne foi par les Parties.

Cependant, les articles 3.2 et 3.3 ne seront pas applicables aux Nouveaux Vaccins Pandémiques sauf en ce qui concerne le remplacement pour cause de péremption avant l'expiration de la durée garantie avant péremption des composés du Nouveau Vaccin Pandémique, étant entendu que les Parties discuteront de bonne foi, en fonction des données connues à ce moment, de cette durée garantie avant péremption.

3.4.5 Le droit de réservation conféré au MSP en vertu du présent article 3.4 est consommé lorsque GSK Livre le Nouveau Vaccin Pandémique.

3.5 Autres Vaccins

Si, en dehors des cas visés aux articles 3.2, 3.3 et 3.4, GSK ou une Société Affiliée met sur le marché un vaccin dont le composé adjuvant est comparable au Composé Adjuvant, et dont la présentation en flacons distincts et la concentration des composés respectifs est compatible avec la présentation et la concentration du Vaccin Pandémique, GSK s'engage à négocier avec le MSP de bonne foi en vue de lui permettre d'acquérir séparément le composé antigène d'un tel vaccin, pour autant que GSK n'ait pas à supporter les frais supplémentaire lié à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'un tel vaccin combinant le Composé Adjuvant déjà livré et un nouvel antigène.

3.6 Dispositions communes

3.6.1 Contestations

Si le MSP conteste les tests réalisés par GSK ou leurs résultats en ce qui concerne l'Immunité Réactive Croisée, les parties s'engagent à établir un dialogue en vue de la résolution de la contestation et, le cas échéant, s'apporteront mutuellement l'assistance nécessaire pour faire trancher définitivement et à bref délai leur

différend par l'Institut Paul Ehrlich en Allemagne, ou par tout autre laboratoire désigné par l'Institut Paul Ehrlich et se rangeront à l'avis de l'Institut Paul Ehrlich ou du laboratoire désigné.

3.6.2 Information

Pour permettre l'exercice efficace des droits conférés au MSP en vertu de l'article 3, GSK s'engage, dans la mesure du possible, à informer le MSP, et de répondre aux demandes raisonnables d'information du MSP, en ce qui concerne toute utilisation possible et future d'une Nouvelle Souche Virale Recommandée.

Cette information portera, notamment, sur l'existence et le résultat de tout test d'Immunité Réactive Croisée, ainsi que sur les prévisions en matière de production des Nouveaux Composés, sur les délais de livraison et quantités de ceux-ci. Cette information sera transmise sous le sceau de la confidentialité à l'expert désigné par le MSP.

4 Stockage et étiquetage

4.1 Stockage

Les Parties conviennent que :

- (i) les Vaccins Pandémiques seront stockés dès la Livraison dans les entrepôts de la société Dirk Raes NV ayant son siège social à B-9031 Drogen, Moerstraat 48-50 et dont les entrepôts sont situés à B-9320 Erembodegem Industrielaan 27, ou dans les entrepôts de tout autre tiers agréés par le MSP, aux termes d'un contrat de dépôt dont le MSP aura accepté les termes,
- (ii) ce contrat reconnaîtra le MSP comme le propriétaire ayant la libre disposition des Vaccins Pandémiques entreposés et comme le bénéficiaire de toutes assurances en rapport avec l'entreposage de ces derniers, et
- (iii) les frais résultant de l'entreposage des Vaccins Pandémiques resteront à charge de GSK.

4.2 Étiquetage

Le MSP reconnaît que le Vaccin Pandémique n'est pas étiqueté en vue d'un usage privé.

GSK fournira les informations et le matériel nécessaires en vue des changements à faire à l'étiquetage et pour le reconditionnement des produits du Vaccin Pandémique après Livraison ainsi qu'il pourrait être raisonnablement exigé par le MSP.

5 Modalités de livraison, transfert des risques et du droit de propriété

5.1 Modalités de Livraison

La Livraison du Vaccin Pandémique fourni en vertu de la présente Convention s'effectuera Delivery and Duty Paid (DDP) au Lieu de Livraison (INCOTERMS 2000).

5.2 Transfert des risques et du droit de propriété

La propriété du Vaccin Pandémique et les risques s'y rapportant seront transférés au MSP au moment de l'agrément à moins que ce Vaccin Pandémique ne soit rejeté ou refusé conformément à l'article 6. Il appartiendra par conséquent au MSP de souscrire, à sa discrétion, une police d'assurance adéquate couvrant le Vaccin Pandémique à partir de l'agrément, GSK étant dès l'agrément visée à l'article 6.1 et pour autant qu'il n'y ait pas de rejet ou refus du Vaccin Pandémique, libérée de toute obligation à cet égard.

Le MSP accepte par conséquent les risques découlant de la distribution et du reconditionnement (tel qu'il peut être exigé par l'Autorité Règlementaire Compétente ou d'une autre manière) ainsi que de toute utilisation du

Vaccin Pandémique après l'agrément, ce indépendamment du fait que le Vaccin Pandémique ait reçu une Autorisation Réglementaire ou non.

6 Agrément du Vaccin Pandémique

6.1. L'agrément (ou réception provisoire) du Vaccin Pandémique ne pourra être sollicitée par GSK qu'à la Livraison et pour autant qu'il ait été Libéré.

Le MSP (ou la personne désignée à cet effet) procédera, au lieu de Livraison, à une inspection visuelle des Vaccins Pandémiques Livrés au regard des Spécifications et qui sont susceptibles d'être vérifiées par une telle inspection visuelle.

Si, au terme de ladite inspection visuelle, aucun défaut de conformité apparent ne devait apparaître, l'agrément sera accordée et un procès-verbal d'agrément sera établi et communiqué à GSK par le MSP.

Pour toute Livraison avant 13 heures, le procès verbal d'agrément ou de refus d'agrément devra être communiqué à GSK, par fax ou par courrier électronique, confirmé par un courrier recommandé, le jour même de la Livraison. Pour toute Livraison postérieure à 13 heures, ledit procès verbal sera communiqué à GSK selon les mêmes modalités au plus tard le lendemain de la Livraison.

En l'absence de communication dudit procès verbal dans le délai susvisé, l'agrément sera supposée acquise.

6.2. Tout défaut de conformité d'un Vaccin Pandémique qui n'aurait pas pu être décelé lors d'une inspection visuelle menée comme décrit au paragraphe précédent, devra être notifié aussi vite que praticable et en toute hypothèse dans les dix (10) jours ouvrables de la découverte de cette non-conformité.

En cas de défaut de conformité par rapport aux Spécifications, le MSP pourra uniquement faire remédier à cette non-conformité en exigeant de GSK qu'elle mette en œuvre des Efforts Commerciaux Raisonables afin de remplacer ce Vaccin Pandémique non conforme aux Spécifications aussi vite que praticable, sans préjudice des règles d'allocation (sur base d'un pourcentage alloué) contractées avec d'autres Clients et, en l'absence d'un tel remplacement dans les meilleurs délais possibles, pourra exiger de GSK que celle-ci porte en crédit au MSP le Prix facturé pour, ou si ce Prix a été payé, le remboursement du Prix payé pour, les Vaccins Pandémiques qui ne sont pas en conformité aux Spécifications, et le Vaccin Pandémique refusé sera considéré comme n'ayant pas été Livré.

Si GSK conteste le fait que les Vaccins Pandémiques ne sont pas en conformité aux Spécifications applicables, celle-ci peut soumettre la question à un laboratoire indépendant dont les Parties seront convenues de commun accord ou, en l'absence d'un tel accord, à l'Institut Paul Ehrlich en Allemagne ou au laboratoire que l'Institut Paul Ehrlich désignera (le "**Laboratoire Indépendant**") pour qu'il soit procédé à un nouveau test. La décision du Laboratoire Indépendant sera définitive et les coûts de cette procédure seront supportés par la Partie dont la prétenction n'est pas confirmée par le Laboratoire Indépendant. Cette contestation ne dispensera pas GSK du remplacement à effectuer conformément à l'alinéa précédent.

Sans préjudice de l'article 15, le MSP n'aura pas le droit de refuser un quelconque lot de Vaccin Pandémique sauf en cas de non-conformité avec les Spécifications conformément aux dispositions du présent article. Il est précisé que le MSP n'aura pas le droit de refuser un Vaccin dans le cas où la non-conformité aux Spécifications a été causée par les conditions de stockage ou d'autres facteurs extérieurs postérieurs à l'inspection visuelle à effectuer à la Livraison.

6.3. A défaut d'une notification en sens contraire du MSP à GSK dans un délai de 4 semaines suivant l'agrément, la réception définitive sera réputée acquise.

7 Conditions financières

7.1 Prix et Droit de Mise à Disposition

Les Prix du Vaccin Pandémique et le Droit de Mise à Disposition sont déterminés à l'Annexe B.

7.2 Taxes et Redevances

Les Prix et le Droit de Mise à Disposition sont entendus hors TVA. Le MSP prendra entièrement à sa charge le paiement de la TVA.

7.3 Factures et Paiement

Le Prix et le Droit de Mise à Disposition sont facturés au moment de la Livraison de chaque Dose et/ou de chaque Nouveau Composé, étant entendu que le paiement des factures interviendra conformément aux modalités suivantes :

- en 2009, le montant des Livraisons effectuées en 2009, dans les cinquante (50) jours des factures s'y rapportant, mais à concurrence d'un montant maximum de 16.500.000€ HTVA,
- au plus tard le 28 février 2010, le solde du montant total des Livraisons effectuées en 2009, dans la mesure où il excède 16.500.000€ HTVA ;
- le montant total des Livraisons effectuées à partir du 1^{er} janvier 2010, sera payé dans les cinquante (50) jours de la facture ;

Pour autant que de besoin, il est précisé que cet étalement n'est pas applicable en cas d'exercice du droit de réservation visé à l'article 3.4 de la présente Convention.

GSK Export (ou toute autre Société Affiliée que GSK désignera moyennant avertissement préalable du MSP) pourra facturer séparément les Composés Adjuvant et les Composés Antigène Pandémique ou les Nouveaux Composés fournis conformément à la présente Convention.

Pour l'application du présent article, la Société Affiliée désignée pour la facturation au MSP du Prix sera GSK Export ou, le cas échéant, toute autre Société Affiliée que GSK désignera moyennant avertissement préalable du MSP.

Si, pendant plus de soixante (60) jours, le MSP est en défaut de payer un montant échu à GSK ou à sa Société Affiliée conformément à la présente Convention, GSK aura le droit de suspendre la Livraison du Vaccin Pandémique jusqu'au complet paiement.

Si le MSP reçoit une facture dont le MSP peut raisonnablement croire que le montant est erroné et n'est pas dû (un "**Montant Contesté**"):

- (a) Le MSP paiera le montant incontestablement dû à GSK dans les cinquante (50) jours de la date de la facture, et
- (b) Le MSP pourra retenir le paiement du Montant Contesté concernant cette facture pour autant que le MSP notifie à GSK, dans les quinze (15) jours de la réception de la facture, la nature de la contestation. La date d'échéance pour le paiement du Montant Contesté sera reportée et GSK et le MSP s'efforceront de résoudre la contestation de bonne foi aussi vite qu'il est raisonnablement possible.

Après la résolution de la contestation, le MSP paiera le Montant Contesté ou la partie du Montant Contesté qui a été déterminée comme payable à GSK dans le cadre de la résolution de la contestation, dans un délai de trente

(30) jours à compter de la date de la résolution de la contestation et en ce qui concerne la partie du Montant Contesté qui a été déterminée comme indue ou erronée, GSK adressera au MSP une note de crédit.

8 Autorisation Règlementaire

8.1 Obtention et maintien de l'Autorisation Règlementaire

GSK mettra en œuvre des Efforts Commerciaux Raisonnables pour obtenir, conserver et, le cas échéant, renouveler toute Autorisation Règlementaire ou toute Variation requises pour le Vaccin Pandémique (en ce compris pour ce qui concerne l'usage pédiatrique et la prolongation de la Durée Avant Péremption) et/ou pour les Nouveaux Composés et leur usage pédiatrique, et ce dans l'Union Européenne et/ou en Belgique.

Dans la mesure du possible, et à la requête raisonnable de GSK, le MSP fournira son assistance en vue de l'obtention de l'Autorisation Règlementaire concernant le Vaccin Pandémique.

8.2 Livraison sans Autorisation Règlementaire

Avant que soit octroyée l'Autorisation Règlementaire ou avant l'approbation par l'Autorité Règlementaire Compétente de toute Variation nécessaire, la Livraison du Vaccin Pandémique ou des Nouveaux Composés pourra avoir lieu, pour autant qu'une Autorisation Temporaire ait été octroyée.

9 Sécurité et retrait des vaccins

Les Parties se communiqueront immédiatement toute information concernant toute procédure ou menace de procédure par toute autorité réglementaire dans l'Union Européenne, relative à la sécurité et à l'éventuel retrait du Vaccin Pandémique.

GSK s'engage à mettre en œuvre toutes les mesures prévues par son plan de gestion de risques et, si nécessaire, les Parties discuteront de bonne foi si des conditions supplémentaires sont nécessaires en vue de faciliter la gestion de la sécurité du Vaccin Pandémique conformément aux standards usuels de GSK qui ne sont pas moins contraignants que ceux repris dans les Lignes Directrices ICH.

Si les Parties s'accordent à dire que ces conditions additionnelles sont nécessaires, elles négocieront celles-ci de sorte qu'elles puissent permettre:

- (a) aux Parties de se conformer à toute exigence réglementaire pour le reporting des informations de sécurité conformément aux standards prévus par Lignes Directrices ICH, et toute exigence réglementaire ou légale concernant la gestion de ces données de sécurité ; et
- (b) aux Parties d'échanger les informations de sécurité pertinentes dans les délais et dans le format qui facilitera le respect par chacune d'elles des exigences de reporting rapide et périodique réglementaire ; et
- (c) à GSK de se conformer à tout plan de gestion de risques ou tout autre plan de minimisation des risques ou de gestion des problèmes potentiels de sécurité, ainsi qu'il peut être exigé par l'Autorité Règlementaire Compétente dans l'Autorisation Règlementaire ou par les lignes directrices émises par des institutions internationales telles que l'OMS.

Si un retrait du Vaccin Pandémique est exigé pour toute raison, GSK, en consultation avec l'Autorité Règlementaire Compétente, sera en charge de la coordination et de l'accomplissement du retrait, à moins que l'Autorité Règlementaire Compétente (le cas échéant, en collaboration avec le MSP) ne souhaite prendre en charge ce retrait. Le MSP fournira l'assistance raisonnable et l'information raisonnablement nécessaire afin d'assurer ce retrait.

10 Import et export

Le MSP s'efforcera de fournir son assistance et l'information que GSK juge nécessaire et qui est raisonnablement requise par GSK pour que GSK puisse obtenir toute licence d'importation ou d'exportation et/ou de production nécessaire à la production, à l'exportation et/ou à l'importation du Vaccin Pandémique par GSK aux fins de la présente Convention. Les informations raisonnablement requises par GSK devront être fournies dans les quatorze (14) jours d'une telle demande.

11 Déclarations et garanties

11.1 Général

A moins qu'il n'en soit convenu autrement dans la présente Convention et sans préjudice notamment ni des Efforts Commerciaux Raisonables auxquels elle s'engage en vertu de celle-ci, ni de l'article 11.3, (i) GSK n'octroie aucune garantie quelconque concernant la fourniture du Vaccin Pandémique, et (ii) toute obligation de garantie qui pourrait résulter de la loi ou de toute autre norme juridique, que ce soit en relation avec le maintien de la qualité après Livraison, l'efficacité ou la sécurité, du Vaccin Pandémique à Livrer en vertu de la présente Convention est, de la manière la plus largement permise par la loi, exclue de la présente Convention.

GSK et les Sociétés Affiliées ne recommandent et ne peuvent recommander la fourniture et/ou l'utilisation de Vaccins Pandémiques sans Autorisation Règlementaire ou approbation de toute Variation nécessaire.

Les garanties concédées par GSK en vertu de la présente Convention le sont sans préjudice des obligations d'indemnisation du MSP prévues aux articles 12 et 13 de la présente Convention, dans la mesure où ces derniers n'en disposent pas autrement.

Les garanties concédées par GSK au titre de la présente Convention le sont pour la Durée de celle-ci sans préjudice de l'article 11.2.

11.2 Notification d'un appel à garantie

Le MSP ne peut se prévaloir de la violation d'une garantie en vertu de la présente Convention contre GSK que par une notification écrite à GSK, effectuée dans les trente (30) jours suivant la date à laquelle le MSP a raisonnablement pris connaissance de l'existence de cette violation, et durant une période de trois (3) années après l'expiration de la Durée (la "Notification de l'Appel à Garantie").

La Notification de l'Appel à Garantie comprendra les détails raisonnables et les faits pertinents relatifs à la violation alléguée et une référence claire à la garantie qui a été prétendument violée.

11.3 Respect des Spécifications et des BPF

GSK garantit au MSP que, à l'exception de ce qui peut être convenu autrement avec l'Autorité Règlementaire Compétente et/ou entre les Parties en vertu de la présente Convention, le Vaccin Pandémique sera produit, rempli, stocké, emballé, étiqueté, Libéré et Livré conformément aux BPF, en ce compris dans des circonstances où il n'y a pas d'Autorisation Règlementaire, et se conformera aux Spécifications.

Les Parties conviennent en particulier que la date d'expiration de l'étiquetage des Vaccins Pandémiques sera remplacée par la date de fabrication et, que sur ce point, l'emballage et l'étiquetage des Vaccins Pandémiques n'est pas nécessairement en conformité avec les BPF et/ou l'Autorisation Règlementaire.

Les parties conviennent que l'étiquetage, le conditionnement primaire et secondaire des Composés et l'information concernant le produit peuvent, à la discrétion de GSK, être exprimés uniquement en anglais. A titre informatif et sans que cela puisse engager la responsabilité de GSK, GSK fournira au MSP, endéans les quinze (15) jours à compter de la Livraison des premières Doses de Vaccin Pandémique, un projet de résumé

des caractéristiques du produits en langue anglaise et, si disponible, en langue française, néerlandaise et allemande.

11.4 Garanties par le MSP

Le MSP garantit:

- 11.4.1 qu'il a le droit et la compétence de conclure la présente Convention, d'exécuter les obligations prévues par la présente Convention, et de concéder les droits et les bénéfices octroyés par lui à GSK conformément à la présente Convention et ce faisant n'est pas en violation d'un contrat avec un tiers ;
- 11.4.2 qu'il a le droit de commander des quantités de Vaccin Pandémique conformément aux lois et réglementations applicables, en ce compris les dispositions nationales et européennes en matière de droit de marchés publics ;
- 11.4.3 qu'il mettra en œuvre ses meilleurs efforts afin d'aider GSK à obtenir, avant toute fourniture de Vaccin Pandémique, toutes les approbations administratives (en ce compris les Autorisations Règlementaires ou Autorisations Temporaires), dans le respect de toutes les réglementations applicables, afin de lui permettre de Livrer et entreposer le Vaccin Pandémique.

11.5 Autres déclarations et garanties par GSK

GSK certifie et garantit, tant pour GSK que, le cas échéant, pour ses Sociétés Affiliées :

- (a) que la présente Convention est conclue sans violation de ses statuts sociaux ou actes constitutifs équivalents, conformément à la répartition des compétences et des pouvoirs de représentation et de signature en son sein ;
- (b) qu'elles n'ont pas raisonnablement connaissance, à la Date d'Entrée en Vigueur, de tout fait, acte ou circonstance qui les empêcheraient, selon les cas, d'exécuter leurs obligations ou de fournir leurs Efforts Commerciaux Raisonables pour exécuter leurs obligations en vertu de la présente Convention ;
- (c) que la conclusion et l'exécution de la présente Convention n'engendrent aucune violation d'obligations contractuelles auxquelles elles seraient tenues et qui seraient susceptibles de nuire à l'exécution de la présente Convention ;
- (d) que tous les Clients avec qui GSK ou ses Société Affiliées ont conclu un contrat pour la livraison d'un vaccin pandémique similaire au Vaccin Pandémique ont été traités de façon équivalente quant aux points suivants : (i) le prix de l'antigène à 1 € et de l'adjuvant à 6 € (le cas échéant, au taux de change applicable au moment de la conclusion des contrats respectifs avec ces Etats) ; (ii) le paiement d'un Droit de Mise à Disposition de 1,50 € par Dose pour la réservation de capacité de production et la fourniture d'un Nouveau Vaccin Pandémique aux conditions définies à l'article 3.4 en cas de Déclaration de Nouvelle Pandémie après la Date d'Entrée en Vigueur et durant la Durée, (iii) le principe d'indemnisation de GSK par l'acheteur pour les dommages nés du fait de la responsabilité du fait des produits visé à l'article 12.1, et le principe de l'indemnisation réglementaire visé à l'article 12.2 ; (iv) le principe de livraison des vaccins pandémiques sur la base d'un pourcentage attribué spécifique et en fonction de certains critères tels que le rendement de l'antigène et la réception des réactifs calibrés; et (v) le principe de limitation de la responsabilité de GSK.

Les garanties et déclarations décrites dans le présent article 11.5 sont réputées être faites à la Date d'Entrée en Vigueur de la présente Convention.

12 Responsabilité et indemnisation

12.1 Responsabilité du fait des Produits

Le MSP tiendra indemne toute Partie GSK Indemnisée des conséquences financières ci-dessous énumérées de toute Réclamation ou de toute Décision ou transaction consécutives à une Réclamation en raison d'un préjudice physique ou d'un décès causé par l'utilisation ou l'administration du Vaccin Pandémique fourni en vertu de la présente Convention.

Par « conséquence financière » l'on entend tous frais, dépenses, honoraires, exposés ou payés pour le traitement de la Réclamation, en ce compris la contestation de celle-ci, ainsi que les indemnités qui seraient payées par toute Partie GSK Indemnisée en vertu d'une Décision ou d'une transaction, à l'exclusion des amendes pénales.

IL EST ENTENDU TOUTEFOIS qu'il n'existe aucune obligation de la part du MSP d'indemniser et de dédommager toute Partie GSK Indemnisée, lorsqu'il est démontré que ce décès ou ce préjudice physique est directement causé par des défauts de fabrication (en ce compris le remplissage et le conditionnement) du Vaccin Pandémique, qui sont le résultat (a) soit d'une Faute Intentionnelle de la part de toute Partie GSK Indemnisée, (b) soit du fait que le Vaccin Pandémique n'a pas été fabriqué, rempli, conditionné ou Livré par GSK ou ses Sociétés Affiliées conformément aux BPF applicables (en ce compris en raison d'un manquement à l'obligation générale de prudence et de diligence) auxquelles il n'a pas été dérogé par la Présente Convention.

12.2 Indemnisations réglementaires

Le MSP tiendra indemne toute Partie GSK Indemnisée des conséquences financières ci-dessous énumérées, résultant de toute Réclamation trouvant sa cause directe dans le fait que GSK a Livré des Vaccins Pandémiques au MSP, sans Autorisation Réglementaire, en application de l'article 8.2. de la présente Convention.

Par « conséquence financière » l'on entend tous frais, dépenses, honoraires, exposés ou payés pour le traitement de la Réclamation, en ce compris la contestation de celle-ci, ainsi que les indemnités qui seraient payées par toute Partie GSK Indemnisée en vertu d'une Décision ou d'une transaction, à l'exclusion des amendes pénales.

12.3 Limitations

Aucune indemnité en vertu du présent article 12 ne sera due :

- (a) pour toute partie des conséquences financières décrites aux articles 12.1 et 12.2 qui aurait été payée par un tiers, tel qu'une compagnie d'assurance autre qu'une compagnie d'assurance appartenant au groupe GSK étant entendu que GSK utilisera tous les moyens à sa disposition en vue du paiement du montant dû par ce tiers.
- (b) si les Réclamations visées aux articles 12.1 et 12.2 découlent de l'utilisation ou de l'administration d'un Vaccin Pandémique qui n'a pas été agréé par le MSP conformément à l'article 6.1 de la présente Convention;
- (c) si les Réclamations visées aux articles 12.1 et 12.2 n'ont pas été notifiées au MSP dans les trente (30) jours à compter du jour où la Partie GSK Indemnisée en prend connaissance ou devait raisonnablement en avoir pris connaissance ;
- (d) lorsqu'une Réclamation visée aux articles 12.1 et 12.2 se rapporte à tout décès ou à tout préjudice physique (i) dont GSK, une Société Affiliée et/ou une Partie GSK Indemnisée a eu connaissance par le biais de son système de pharmacovigilance, (ii) qui aurait dû être notifiée en vertu des recommandations de l'EMA en vigueur intitulées « CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk

Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine », dont la version actuelle (révision 1 du 25 juin 2009) est reprise en Annexe E et (iii) que GSK, une Société Affiliée ou une Partie GSK Indemnisée a omis de notifier, sauf si cette omission ne constitue pas une faute lourde eu égard à toutes les circonstances pertinentes.

13 Droits de propriété intellectuelle

13.1 Utilisation du Composé Adjuvant par le MSP

Eu égard (i) à la confidentialité de la composition exacte du Composé Adjuvant, (ii) au fait que cette composition repose sur un savoir-faire appartenant à GSK ou à une Société Affiliée et (iii) au fait que les droits de propriété intellectuelle peuvent appartenir à des tiers :

- (a) le MSP utilisera exclusivement et s'assurera que tout tiers à qui le MSP fournit un Composé Adjuvant utilisera exclusivement le Composé Adjuvant dans un vaccin en combinaison avec le Composé Antigène Pandémique fourni par GSK ou avec le consentement de GSK ; et
- (b) le MSP ne procédera à aucun test ou ne fera procéder à aucun test des Composés Adjuvant sauf dans la mesure des contrôles à effectuer en vertu de la présente Convention ou de la réglementation ou, d'une façon générale, avec l'accord de GSK ou en vue de respecter une obligation légale ou une décision de justice ou d'une Autorité Réglementaire ou de toute autre autorité administrative; et
- (c) le MSP ne vendra, louera, donnera, fournira à ou permettra de quelque manière l'utilisation du Composé Adjuvant par un tiers autre que les médecins traitants et/ou infirmières chargés de l'administration du Vaccin Pandémique aux patients et le personnel impliqué dans la chaîne de distribution.

Le MSP indemniserà et dédommagera chaque Partie GSK Indemnisée contre toute responsabilité, dommages, pénalités, amendes autres que pénales, coûts, frais (en ce compris les frais juridiques raisonnables et les dépenses raisonnables relatives à d'autres professionnels) et autres pertes subies ou encourues par toute Partie GSK Indemnisée résultant de ou occasionnés par une quelconque violation de cet article 13.1.

13.2 Garanties

GSK garantit à la Date d'Entrée en Vigueur qu'elle et ses Sociétés Affiliées n'ont pas connaissance d'un fait pouvant impliquer que la fabrication et la livraison au MSP et l'utilisation du Vaccin Pandémique en Belgique conformément à la présente Convention viole un quelconque brevet valide délivré à un tiers ou un droit de marque valide délivré à un tiers.

Si GSK est en violation de cette garantie, le MSP peut, comme seule voie de recours, demander des dommages et intérêts, toutefois sans préjudice des limitations de responsabilité déterminées à l'article 14 et de la procédure prévue à l'article 11.2.

La période de garantie pour toute demande relative à la garantie prévue au présent article sera la Durée de la présente Convention.

14 Limitation de responsabilité

14.1 Interprétation

Lorsqu'il est stipulé que GSK ou une Société Affiliée "anticipe", "estime", "prévoit" ou "croit, ou qu'il est fait référence à une "hypothèse" qu'un événement ou un fait surviendra à une date déterminée ou avant une date déterminée, cet événement anticipé, estimé, prévu, attendu ou présumé ou la date de cet événement n'est que l'appréciation raisonnable et légitime et de bonne foi de GSK ou de ses Sociétés Affiliées, et ne constitue nullement une garantie, ou une obligation que l'événement se produira ou qu'il se produira à la date ou avant la

date déterminée. GSK ou les Sociétés Affiliées ne pourront être tenues responsables lorsque cet événement anticipé ou attendu ne se produira pas à la date prévue, anticipée ou estimée.

14.2 Limitation de Responsabilité

Par dérogation au droit commun, la responsabilité de GSK envers le MSP pour l'ensemble des réclamations et/ou demandes généralement quelconques découlant de ou en relation avec la présente Convention, indépendamment de la forme dans laquelle la responsabilité doit être invoquée, que ce soit en matière contractuelle, extracontractuelle (en ce compris quasi-délictuelle), violation d'une obligation légale, violation d'une garantie, faute propre ou toute autre action de toute nature, et pour toute mesure de redressement, quelle qu'elle soit, quelle que soit sa cause ou le moment auquel elle se produit, sera limitée à et n'excédera pas, selon le cas :

- a) un montant équivalant à cinquante pourcents (50%) du Prix du Volume Pandémique Total, à majorer, le cas échéant, du Prix des Nouveaux Composés commandés conformément à l'article 3.2 et 3.3 de la présente Convention,
- b) un montant équivalant à cinquante pourcents (50%) du Prix du Nouveau Volume Pandémique Total.

15 Durée et fin de la convention

15.1 Durée

A moins qu'il n'y soit mis fin plus tôt conformément à ses dispositions et sans préjudice de l'article 15.4, la présente Convention entrera en vigueur à la Date d'Entrée en Vigueur et restera valable et d'application pendant la Durée.

15.2. Résiliation par une Partie

Sans préjudice, s'il échet, à tout dommages et intérêts dans la mesure où la présente Convention ne l'exclut pas, la présente Convention peut être résiliée par chacune des Parties si l'autre Partie est en violation grave de ses obligations en vertu de la présente Convention et n'a pas remédié à cette violation dans un délai de quinze (15) jours ouvrables à dater de la réception d'une notification écrite de la part de la première Partie exigeant qu'il soit remédié à cette violation et indiquant la raison pour laquelle cette Partie s'estime en droit d'invoquer ladite violation.

15.3 Résiliation par MSP

Le MSP pourra résilier la présente Convention, sans indemnités :

- (a) si GSK ou une Société Affiliée n'a pas reçu les réactifs calibrés pour le Germe de l'Antigène Pandémique visés à l'article 2.4 de la présente Convention pour le 1er février 2010 au plus tard ;
- (b) si GSK n'a pas communiqué au MSP, dans les trois semaines suivant la réception des réactifs calibrés et pour le 21 février 2010 au plus tard, un Planning Final ;
- (c) si GSK n'a pas exercé ses Efforts Commerciaux Raisonables afin de Livrer au MSP conformément au Planning Final ; ou
- (d) en cas de retrait ou de non renouvellement de toute Autorisation Réglementaire ou Variation se rapportant au Vaccin Pandémique pour des raisons tenant à un risque sanitaire pour la population.

Dans tous les cas visés à cet article 15.3 et sans préjudice du paragraphe précédent, le MPS sera tenu de payer le Prix pour toute Dose Livrée au moment de la résiliation de la présente Convention.

15.4. Effets de l'expiration de la Durée

Lorsque l'application d'une disposition de la présente Convention, en ce compris l'exercice d'un droit ou l'exécution d'une obligation en découlant, suppose la survenance d'un événement ou d'une circonstance déterminée, cette disposition survit à la Durée pour les besoins de sa complète application si l'évènement ou la circonstance que cette application suppose est survenu pendant la Durée.

Survivent en tout état de cause à l'expiration de la Durée les articles suivants : 1, 3.1, 9, 11.1 à 11.4, 12, 13, 14, 16.1, 16.4, 16.6, 16.8, 16.10, 16.12 et 16.13.

16 Dispositions finales

16.1 Confidentialité

16.1.1 Chaque Partie s'engage à obtenir de tout tiers auquel divulgation peut être faite en application du présent article, qu'il s'engage, au profit de l'autre Partie, à considérer le texte de la présente Convention et l'information prévue à l'article 1 de l'Annexe D ("Information Confidentielle") comme confidentielle et à tenir celle-ci confidentielle, et de ne dévoiler cette Information Confidentielle à aucun tiers.

L'obligation qui précède ne sera pas d'application à l'Information Confidentielle, dans la mesure où cette information, au moment où elle est révélée (que cette révélation intervienne avant ou après la Date d'Entrée en Vigueur):

- (a) est ou était déjà en possession d'une Partie d'une autre manière que par la révélation de cette information par l'autre Partie ;
- (b) est ou devient une information publique par un acte légal et non-fautif d'une Partie ;
- (c) est ou a été reçue par une Partie d'un tiers auquel n'incombe aucune obligation de maintenir la confidentialité de cette information, ou ;
- (d) est développée indépendamment par une Partie sans que celle-ci ne repose pour ce faire sur l'Information Confidentielle.

16.1.2 L'article 16.1.1, en ce compris l'obligation de tenir confidentielle et de ne pas révéler l'Information Confidentielle ne s'applique pas, selon les cas, au MSP ou à GSK, dans la mesure où :

16.1.2.1 la divulgation de l'existence et/ou de tout ou partie du contenu de la présente Convention se justifie en vertu de toute réglementation applicable, de toute décision de justice, administrative ou arbitrale imposant pareille divulgation ou, plus généralement, en raison d'impératifs de santé publique;

16.1.2.2 il s'agit pour une Partie de porter à la connaissance du public le fait de la conclusion de la présente Convention (sans préjudice de l'Annexe D) et de ses objectifs de santé publique.

Les lignes directrices relatives à la communication sont détaillées davantage dans l'Annexe D, et peuvent être mises à jour les cas échéant.

16.2 Force majeure

Si une Partie se voit empêchée d'exécuter tout ou partie de ses obligations en vertu de la présente Convention en raison de la Force Majeure, elle sera libérée de l'exécution de ses obligations dans la mesure de cette Force Majeure et pendant la période durant laquelle celle-ci est applicable, sans préjudice de l'application de la théorie des risques si l'autre Partie opte pour son application.

16.3 Relations des Parties

Les parties sont des cocontractants indépendants en vertu de la présente Convention, et toute autre relation, en ce compris l'association, franchise, joint venture, agence, employeur/employé, fiduciaire ou toute autre relation spécifique est exclue. Chaque Partie s'abstiendra de se comporter d'une manière qui implique ou exprime une relation autre que celle d'un cocontractant indépendant, ou ne tentera d'engager l'autre Partie.

16.4 Notifications

Lorsqu'en vertu de la présente Convention, une notification écrite est requise, celle-ci devra être faite en mains propres, par lettre recommandée avec accusé de réception, par porteur, par télécopie ou par email aux adresses suivantes ou à toute autre adresse en Belgique que chaque partie aura ultérieurement communiquée par écrit conformément au présent article.

En ce qui concerne les notifications à GSK:

Glaxo Group Limited
Glaxo Wellcome House
Berkley Avenue
Greenford
UB6 0NN
Royaume Uni

Copie à: General Counsel
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgique

Et copie à: General Manager
GlaxoSmithKline SA
Rue du Tilleul 13
B-1332 Genval
Belgique

En ce qui concerne les notifications au MSP:

Le Ministre de la Santé publique
SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement
Place Victor Horta 40 boîte 10
1060 Bruxelles
Belgique

Toutes les notifications faites en exécution de la présente Convention sont censées être faites à la date de leur réception par le destinataire. La date du récépissé pour les envois recommandés, en mains propres et au porteur, et la date de la confirmation de transmission pour les télécopies et emails, fera foi à cet égard.

16.5 Intégralité

La présente Convention contient tous les accords intervenus entre les Parties en relation avec la fourniture de Vaccins Pandémiques.

Toute modification de la présente Convention et toute future déclaration concernant le Vaccin Pandémique ne sera valable que si elle est faite par écrit et formulée comme une modification de la présente Convention et signée par les signataires autorisés par chaque Partie.

Aucune condition, aucune disposition et aucune déclaration contenue, délivrée avec ou comprise dans un bon de commande, la confirmation d'une commande, la correspondance précédant la signature de la présente Convention ou tout autre document transmis par une Partie à l'autre ne pourra être tenue pour incorporée à la présente Convention ou interprétée comme un contrat séparé pour la livraison et l'achat de Vaccins Pandémiques, à moins qu'elle ne soit traduite par une modification conformément à l'alinéa précédent ou qu'une intention expresse contraire soit exprimée et acceptée par les Parties.

16.6 Divisibilité

- a) Sans préjudice de l'article 16.6.b) si, pour quelque raison que se soit, un quelconque article de la présente Convention s'avérait, ou devait être déclaré nul, sans effet ou inexécutable par un juridiction judiciaire, administrative ou arbitrale, la validité des autres articles de la présente Convention n'en serait pas affectée. Dans tel cas, les parties négocieront de bonne foi en vue de remplacer l'article ou le paragraphe déclaré sans effet par une nouvelle disposition valable atteignant, pour autant que possible, le but et l'équilibre économique recherchés dans le cadre de la présente Convention.
- b) Si nonobstant l'article 16.6 a), des dispositions concernant l'indemnisation ou la limitation de responsabilité contenues aux articles 12, et/ou 14 étaient, déclarées nulles, sans effet ou inexécutables par un décision finale non susceptible de recours par une juridiction judiciaire, administrative ou arbitrale, toutes les obligations de fourniture de GSK en vertu de la présente Convention prendraient immédiatement fin.

16.7 Exemplaires

La présente Convention est signée en quatre exemplaires, chacun constituant un original.

16.8 Transferts – Intervention de Sociétés Affiliées

16.8.1. Sauf s'il en est disposé autrement dans la présente Convention, les Parties ne pourront céder leurs obligations découlant de la présente Convention qu'à des personnes morales autorisées et capables d'exécuter pleinement lesdites obligations et qui sont suffisamment solvables ainsi que moyennant l'accord préalable et écrit de l'autre Partie. Cette dernière ne pourra refuser la cession sans motif raisonnable.

Sauf s'il en est disposé autrement dans la présente Convention, les Parties ne pourront céder leurs droits découlant de la présente Convention ou utiliser ces droits à des fins de garantie que moyennant l'accord préalable et écrit de l'autre Partie. Cette dernière ne pourra refuser la cession sans motif raisonnable.

La cession par une partie de l'ensemble de ses droits et obligations découlant de la présente Convention supposera l'application cumulative des conditions énoncées aux deux alinéas précédents.

En cas de transfert autorisé, les Parties se prêteront l'assistance raisonnablement requise pour permettre le transfert efficace des droits et/ou des obligations cédées et, le cas échéant, pour rendre un tel transfert opposable aux tiers. L'accord préalable et écrit sur le transfert considéré, tel que cet accord est prévu à l'alinéa 1^{er} de la présente disposition n'implique pas, sauf disposition contraire expresse, décharge du cédant à l'égard de l'autre Partie à la présente Convention.

16.8.2 L'exécution par, ou le transfert à, une Société Affiliée de tout ou partie des obligations incombant à GSK n'entraîne aucune libération de cette dernière vis-à-vis du MSP.

16.9 Cautionnement

GSK s'engage à constituer un cautionnement conforme aux articles 5 à 9 du Cahier Général des Charges de l'Etat (Annexe à l'arrêté royal établissant les Règles Générales d'Exécution des marchés publics et des concessions de travaux publics du 26 septembre 1996) d'un montant minimum de 5.197.500 € (cinq millions cent nonante sept mille cinq cents euros).

GSK justifiera la constitution du cautionnement dans les 30 jours qui suivent la signature de la présente Convention selon une des modalités visées à l'article 5 du Cahier Général des Charges.

16.10 Information

Tout élément de nature à influencer l'exécution de la présente Convention, en ce compris tout retard généralement quelconque dans la production et la Livraison des Doses, sera communiqué, à tout moment et en temps utile, au MPS

GSK répondra aux demandes d'information du MSP à cet égard.

16.11 Fonctionnaire dirigeant

Pour les besoins du présent marché, le Fonctionnaire Dirigeant au sens de l'article 5 du Cahier Spécial des Charges DG2/2009/INFLUENZA/VACCINS est le Président du SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement, dont les bureaux sont établis à 1060 Bruxelles, Place Victor Horta, 40 bte 10.

16.12 Traitement des Réclamations

Le MSP pourra intervenir dans toute procédure ou toute négociation de transaction résultant d'une Réclamation, ou d'une demande susceptible de conduire à une Réclamation, formulée à l'encontre de GSK.

Pour permettre au MSP d'exercer ce droit d'intervention :

- a- GSK notifiera sans délai au MSP l'existence de toute Réclamation, ou d'une demande susceptible de conduire à une Réclamation, formulée à son encontre, informera régulièrement le MSP de l'état de la procédure ou de la négociation, selon le cas, et consultera le MSP au préalable avant de prendre quelque décision que ce soit susceptible d'avoir un effet sur le résultat de la procédure ou de la négociation.
- b- GSK communiquera immédiatement au MSP une copie de tout document qui lui est adressé par la partie ayant formulé la Réclamation, ou la demande susceptible de conduire à une Réclamation, en rapport avec cette dernière et donnera au MSP la possibilité de faire valoir ses observations et arguments.
- c- GSK communiquera immédiatement au MSP une copie de toute note de frais qui lui est adressée dans le cadre de la gestion de la procédure ou de la négociation d'une transaction.
- d- Le MSP nommera, s'il le souhaite, des conseils externes.
- e- Le MSP prendra en considération les arguments raisonnables de GSK en sorte d'assurer, dans la mesure du possible, la cohérence de la défense développée à l'encontre de la Réclamation avec les défenses développées le cas échéant dans d'autres pays à l'encontre de Réclamations similaires.
- f- Aucune reconnaissance de responsabilité ne peut avoir lieu, aucune obligation de faire ou ne pas faire ne peut être contractée et aucune transaction ne peut être conclue sans que les Parties n'y aient au préalable donné leur accord écrit.
- g- Dans la conduite de la procédure ou de la négociation, selon le cas, le MSP fera ses meilleurs efforts pour ne rien faire ou ne rien communiquer qui puisse avoir un impact défavorable sur les intérêts commerciaux, la réputation de GSK ou du Vaccin ou qui emporterait dénigrement de GSK, du Vaccin, de ses Composants ou d'autres produits de GSK, ou des Sociétés Affiliées.
- h- A la demande du MSP, GSK pourra fournir des informations confidentielles aux conseils externes du MSP à la condition que lesdits conseils respectent le caractère confidentiel desdites informations, notamment – sauf avis contraire de GSK – à l'égard du MSP.

- i- A tout moment GSK pourra renoncer à son droit aux indemnités qui seraient dues par le MSP en exécution de la présente Convention au titre de la Réclamation concernée et mener librement la conduite de la procédure ou de la négociation, selon le cas. L'exercice par GSK de son droit à renonciation dans le cadre d'un litige est sans incidence sur le droit à indemnité de GSK de la part du MSP dans le cadre des autres litiges.
- j- Lorsque le MSP interviendra dans la défense du litige en application du présent paragraphe, et sous réserve de l'application des paragraphes (a) à (h) ci-dessus, le MSP pourra choisir librement la stratégie de défense.

Dans l'hypothèse où le MSP choisit d'intervenir dans le cadre d'une procédure, les Parties demanderont à leurs conseils externes de collaborer dans la mesure du possible.

16.13 Droit applicable et For

La présente Convention est régie par le droit belge, étant entendu que tout Traité en est expressément exclu. Les Parties excluent expressément la Convention des Nations Unies sur le Contrat de Vente International de Biens.

Les parties s'efforceront de résoudre toute difficulté ou tout différend pouvant survenir entre elles par un dialogue mené de bonne foi dans la perspective d'une solution amiable.

La résolution de tout contentieux découlant ou relative à la présente Convention sera, à moins qu'il n'en soit décidé autrement par les Parties, exclusivement soumise aux règles de la Chambre de Commerce Internationale (CCI), qui sont incorporées à la présente Convention par référence, et le tribunal arbitral désigné aura juridiction exclusive. Ces litiges seront résolus de manière définitive et obligatoire par voie d'arbitrage par le tribunal arbitral. Le tribunal arbitral sera composé de trois (3) arbitres indépendants, chaque Partie (GSK étant à cette fin considérée comme une seule Partie) désignant un arbitre et le Président du tribunal étant désigné par les deux autres arbitres, étant entendu que le Président sera choisi au sein d'une liste d'arbitres approuvés émise par une institution internationale d'arbitrage, et ne sera de la nationalité d'aucune des Parties.

La procédure d'arbitrage sera menée en français, à huis clos et de manière confidentielle. Le lieu de l'arbitrage sera déterminé par les Parties ou, si celles-ci ne peuvent se mettre d'accord sur le lieu d'arbitrage dans les 60 jours de l'introduction d'une demande d'arbitrage auprès de la CCI, par le tribunal arbitral.

Les paragraphes qui précèdent sont entendus expressément sans préjudice du droit de toute Partie d'obtenir une mesure provisoire ou conservatoire d'un tribunal de la juridiction compétente, et ne pourront être interprétés comme l'abandon de tel droit. Aucune Partie ne pourra recourir à une juridiction judiciaire, sauf pour demander des mesures conservatoires ou provisoires.

Pour Glaxo Group Limited, singe à Londres, le ____ juillet 2009

Name :
Quality :

Pour GlaxoSmithKline Biologicals SA, signé à Rixensart le ____ juillet 2009

Jean Stéphane
Président

Jean-Pierre Suin,
Administrateur

Pour GlaxoSmithKline SA, signé à Genval le ____ juillet 2009

Denis Hello
VP & General Manager

Benoît de Voghel
Administrateur

Pour L'Etat Belge, Représenté par le MSP, signé à Bruxelles le ____ juillet 2009

Laurette Onkelinx
Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

Annexe A

SPECIFICATIONS DU VACCIN PANDEMIQUE

1 COMPOSITION DU PRODUIT ET SPECIFICATIONS CONCERNANT LE RECIPIENT FINAL

1.1 Composé Antigène

Vaccin grippal fragmenté de souche aviaire, inactivé, contenant l'antigène l équivalent à :

Composé Antigène Pandémique	Souche virale pandémique de la grippe basé sur le Germe de l'Antigène Pandémique	3.75 microgramme ²
-----------------------------	--	-------------------------------

1 Cultivé sur oeufs

2 teneur en hémagglutinine à confirmer – peut dépendre de ce qui est requis pour obtenir une approbation réglementaire

1.2 Composé Adjuvant

L'antigène à virion fragmenté est adjuvanté par l'AS03, dont la composition par dose de 0,5 ml est la suivante*

Squalène	10.69 mg
DL- α -tocopherol	11.86 mg
Polysorbate 80 (Tween 80)	4.86mg

* la définition d'une "Dose" est basée sur la dose réelle pour un adulte en bonne santé

1.3 Contrôle de la Qualité

Le Vaccin Pandémique sera fourni en deux flacons séparés contenant respectivement le Composé Antigène et le Composé Adjuvant.

Les spécifications concernant la présentation en deux flacons sont détaillées dans les Tableaux 1 et 2 ci-dessous.

Tableau 1 Spécifications de Libération des flacons du Composé Antigène

Test	Spécification
Description	Liquide clair, incolore et opalescent
Identité souche virale de la grippe A	Positive
Stérilité	Pas de croissance microbienne
Endotoxines bactériennes (LAL)	≤ 200 EU/ml
pH	6.8 – 7.5
Volume	≥ 2.5 ml
Thiomersal	17 – 23 μ g/ml

Contenu en HA	15 µg/ml
---------------	----------

(1) Ph.Eur.: les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas moins de 80 % et pas plus de 125 % de la teneur en antigène HA estimée. La limite de confiance basse (P = 0,95) n'est pas moins de 80 % de la quantité précisée sur l'étiquette.

Tableau 2 Spécifications de Libération des flacons du Composé Adjuvant

Test	Spécification
Description	Emulsion liquide homogène blanchâtre (couleur laiteuse)
Identification du Polysorbate 80	Positive
Teneur en Polysorbate 80	Entre 17.3 et 22.7 mg/ml
Identification du α -tocophérol	Positive
Teneur en α -tocophérol	Entre 42.6 et 54.1 mg/ml
Identification du Squalène	Positive
Teneur en Squalène	Entre 39.0 et 48.4 mg/ml
pH	Entre 6.5 et 7.1
Volume	Pas moins de 2.5 ml
Teneur en Endotoxine	Pas plus de 30 IU par ml
Test de Stérilité	Absence de croissance
Taille des particules	La taille moyenne des particules oscille entre 140 et 180 nm
Index Polydispersité	Pas plus de 0.20

2 AUTRES

2.1 Conditionnement Primaire

Les Composés du Vaccin Pandémique (Composé Antigène et Composé Adjuvant) seront fournis dans des flacons en verre contenant 10 doses avec un bouchon en caoutchouc. L'information détaillée sur le conditionnement primaire sera exprimée en anglais conformément à l'Annexe aux présentes spécifications.

2.2 Stabilité

Le Vaccin restera stable jusqu'à sa date de péremption, sauf si:

- il n'est pas stocké à une température de 2-8 °C,
- il est exposé à la lumière, ou
- il est congelé.

2.3 Péremption

La durée de péremption minimale du Vaccin Pandémique, estimée par GSK à la Date d'Entrée en Vigueur, est de 18 mois à dater de la fabrication.

2.4 Conditionnement final

Le Vaccin Pandémique sera emballé dans une boîte de carton contenant le Composé Antigène Pandémique emballé dans une boîte en carton comprenant 50 flacons et le Composé Adjuvant emballé dans 2 boîtes en carton de 25 flacons chacune.

D'autres conditionnements pourront être utilisés en consultation avec les Autorités Réglementaires Compétentes.

Tout conditionnement devra être suffisamment solide pour protéger les flacons en verre.

2.5 Etiquetage et Information sur le Produit

Toute étiquette et information produit sera exprimé en anglais conformément à l'Annexe aux présentes Spécifications.

2.6 Stockage et Transport

Le lieu de stockage devra être certifiée au regard des BPF pour un stockage en chaîne du froid. Le Vaccin Pandémique doit être stocké et transporté entre 2 et 8 °C. La température du transport doit être contrôlée et enregistrée.

2.7 Administration du Vaccin Pandémique

Le Vaccin Pandémique doit être administré par voie intramusculaire.

Annexe à l'Annexe A

ETIQUETTES GENERIQUES

Note – L'étiquette standard du Vaccin Pandémique sera similaire aux étiquettes ci-après, à l'exception du nom de la souche virale du Vaccin Pandémique qui sera mise à jour au plus tard au moment de la Livraison.

Flacon Antigène



antigen vial
Jan2009.pdf

Flacon Adjuvant



adjuvantvial
Jan2009.pdf

Boîte Antigène



antigen
boxJan2009.pdf

Boîte Adjuvant



adjuvantbox
Jan2009.pdf

Etiquette boîte de groupage extérieure (information minimale requise, complétée à destination)



outerbox shoebox
Jan2009.pdf



pictogramJan2009.p
df

DOC STATUS :Authorised

REFERENCE NUMBER :427278

PRINTED ON :Wed Jan 07 15:55:55

GPM RELEASE DATE :Tue Oct 07
18:53:30 2008

ATTACHMENT's FILE VERSION :0

2009
PRINTED BY :Bombieri, Andrea
(anb26883)

If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.

GlaxoSmithKline Artwork Information Panel for GMD2 Process		No. of Colours: 2 <small>(Does NOT include varnish, if applicable)</small>	Colour Format: Spot	
Item Number: 427278	List Colours: <small>Exclude sample in fields provided in g. spot / spot CMYK table below</small>	P Pr.BLK	P 477	
Manufacturing Site: GSK-BEL-Wavre-BEWAV				
Market or Pack Owner: *Biologicals-IVR-GEXP	Technical Reference No(s): BIO_DRW8 <small>(Do NOT include the technical reference code version no(s))</small>		RSC A/W Version: 2	
Market Trade Name: Pre-pandemic Influenza	Point of Sale Code No.:		No	

Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline Group of Companies. All suppliers providing artwork to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component supplier. The GSK certification audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licence to GSK.

ATTENTION
To Ensure Accurate PDF Viewing and Printing
FOR SCREEN VIEWING Use Adobe Acrobat 5 Professional or Adobe Acrobat Reader Standard or Professional (higher than 5). Overprint Preview must be activated for accurate on screen viewing.
FOR PRINTING Use only Acrobat Professional 5 or higher. "Apply Overprint Preview" must be checked in the print settings for printing accurate hard copy.
153 mm Maximum Size

Biologicals Additional Information Panel
Material weight: N/A
Folded dimensions: N/A
Perforation: N/A



DOC STATUS :Authorised

REFERENCE NUMBER :427489

PRINTED ON :Wed Jan 07 16:03:12 2009

GPM RELEASE DATE :Tue Oct 07 16:53:30 2008

ATTACHMENT's FILE VERSION :0

PRINTED BY :Bombiori, Andrea (anb26883)

If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.

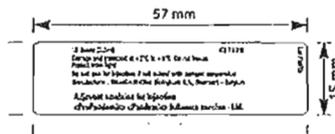
GlaxoSmithKline Artwork Information Panel for GMD2 Process		No. of Colours: 2 (does NOT include varnish, if applicable)	Colour Format: Spot
Item Number: 427489	List Colours: On-press sample in fields provided in the print layout. CMYK equivalent.	P Pr.BLK	
Manufacturing Site: GSK-BEL-Wavre-BEWAIV			
Market or Pack Owner: *Biologicals-IVR-GEXP	Technical Reference No(s): BIO_DRAW3 (do NOT include the technical reference doc's version number)		RSC A/V/ Version: 1
Market Trade Name: Adjuvant for Flu vaccine	Point of Sale Code No.: No		

Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline Group of Companies. All suppliers providing a service to GSK for printed components of any device must ensure that they have a license for all fonts that will be distributed with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a license constitutes an infringement of copyright. GSK will not accept any liability for the loss of third party intellectual property rights by printed component suppliers. The GSK distribution and use process requires suppliers to ensure that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such license to GSK.

ATTENTION **ATTENTION** **ATTENTION** **ATTENTION** **ATTENTION** **ATTENTION** **ATTENTION** **ATTENTION** **ATTENTION**

To Ensure Accurate PDF Viewing and Printing:
 FOR SCREEN VIEWING: Use Adobe Acrobat 5 Professional or Adobe Acrobat Reader Standard or Professional (higher than 5). Overprint Preview must be activated for accurate on-screen viewing.
 FOR PRINTING: Use only Acrobat Professional version 5 or higher. "Apply Overprint Preview" must be selected in the Print Settings for printing accurate hard copies.

Biologicals Additional Information Panel
Material weight: N/A
Folded dimensions: N/A
Perforation: N/A



DOC STATUS :Authorised

REFERENCE NUMBER :427277

PRINTED ON :Wed Jan 07 15:51:01

GPM RELEASE DATE :Tue Oct 07 16:53:30 2008

ATTACHMENT's FILE VERSION :0

PRINTED BY :Bombieri, Andrea (anb20883)

If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.

GlaxoSmithKline Artwork Information Panel for GMD2 Process		No. of Colours: 3 <small>(Does NOT include varnish, if applicable)</small>	Colour Format: Spot
Item Number: 427277	List Colours: <small>(Include varnish, if applicable, provide a spot / spot-DMCM equivalent)</small>	P Pr.BLK	P 477 P W.Red
Manufacturing Site: GSK-BEL-Wavro-BEWAV			
Market or Pack Owner: *Biologicals-IVR-GEXP	Technical Reference No(s): BIO_DRW15 <small>(Do NOT include the technical reference do(s) version no(s))</small>		RSC A/W Version: 1
Market Trade Name: Pre-pandemic Influenza	Point of Sale Code No.: No		

Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline Group of Companies. All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an infringement of intellectual property rights. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers. The GSK conditions of work process require suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licence to GSK.

ATTENTION ATTENTION ATTENTION ATTENTION ATTENTION ATTENTION ATTENTION ATTENTION ATTENTION ATTENTION

To Ensure Accurate PDF Viewing and Printing:

FOR SCREEN VIEWING: Use Adobe Acrobat 5.0 Professional or Adobe Acrobat Reader Standard or Professional (higher than 5). Overprint Preview must be activated for accurate on screen viewing.

FOR PRINTING: Use only Acrobat Professional version 5 or higher. "Apply Overprint Preview" must be activated in the print settings for printing accurate hard copies.

100 mm (width) for

Biologicals
Additional Information Panel
Material weight: N/A
Folded dimensions: N/A
Perforation: N/A



DOC STATUS :Authorised

REFERENCE NUMBER :428795

PRINTED ON :Wed Jan 07 16:20:55

GPM RELEASE DATE :Thu Dec 11 08:11:45 2008

ATTACHMENT's FILE VERSION :0

2009
PRINTED BY :Bombieri, Andrea
(anb26883)

If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.

GlaxoSmithKline Artwork Information Panel for GMD2 Process		No. of Colours: 2 (does NOT include marks, if applicable)		Colour Format: Spot	
Item Number: 428795		List Colours: Provide sample in PMS provide e.g. 1904 / 1904 CMYK equivalent	P PrBLK	P 292	
Manufacturing Site: GSK-BEL-Wavre-BEWAV					
Market or Pack Owner: *Biologicals-IVR-GEXP		Technical Reference No(s): BIO_DRW16 (do NOT include the technical reference code version no(s))			RSC A/W Version: 1
Market Trade Name: Pre-pandemic Influenza		Point of Sale Code No.: NO			

Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline Group of Companies
All suppliers providing artwork to GSK for printed components of any description must ensure that they have a license for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a license constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed components suppliers. The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such license to GSK.

ATTENTION • **ATTENTION**
To ensure Accurate PDF Viewing and Printing:
FOR SCREEN VIEWING: Use Adobe Acrobat 5 Professional or Adobe Acrobat Reader Standard or Professional (higher than 5). Output printer must be selected for accurate on screen viewing.
FOR PRINTING: Use only Acrobat Professional version 5 or higher. "Apply Overprint Preset" must be selected in the print dialog for printing accurate hard copies.
100 mm (width)
120 mm (height)

Biologicals Additional Information Panel
Material weight: N/A
Folded dimensions: N/A
Perforation: N/A

100 mm
120 mm

<PrePandemic> <Pandemic> Influenza vaccine
 (split virion, inactivated, adjuvanted) I.M.

Active suspension vial
Split virion virus, inactivated, containing antigen equivalent to
A/Indonesia/05/05 (H5N1) 2.75 micrograms** per 0.5 ml dose after mixing with adjuvant vial
* propagated in eggs
** haemagglutinin

Polyorbital (S), octoxonyl 10, thiomersal, sodium chloride, disodium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, potassium acetate, polysorbate 20, water for injection

Adjuvant suspension vial
Al(OH)₃ adjuvant composed of squalene (10.69 milligrams),
DL-α-tocopherol (11.20 milligrams) and polyorbital (S) (1.83 milligrams)
Sodium chloride, disodium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, potassium acetate, water for injection

25 vials x 2 mL/quantum solution
50 mL active suspension
The volume after mixing 1 vial of suspension (2.5 mL) with
1 vial of adjuvant (2.5 mL) corresponds to 10 doses of vaccine (0.5 mL)
1 dose = 0.5 mL

Instructions for use
Read the package leaflet before use
Keep out of the reach and sight of children
Medicinal product subject to special prescription
Storage and transport at +2°C to +8°C. Do not freeze. Protect from light
Store in the original package
Shake before use
GSK Biologicals, Rixensart - Belgium

Lottery analysis
Lottery equivalent
LFD:

428795

PHARMA CODE N° 114

Annexe B

CONDITIONS SPÉCIFIQUES

1. Volume Pandémique Total

12.600.000 Doses de Vaccin Pandémique

2. Vagues de Production

La première vague de production du Composé Antigène Pandémique (la « Première Vague »), commence au début de la production du Composé Antigène Pandémique à l'Infrastructure Antigène Pandémique et se termine lorsque GSK aura fabriqué à l'Infrastructure Antigène Pandémique 300 millions de doses de Composé Antigène Pandémique, étant entendu que GSK pourra déduire de ce volume un volume fictif de 44 millions de doses de Composé Antigène Pandémique.

La seconde vague de production du Composé Antigène Pandémique (la « Seconde Vague ») est la vague de production du Composé Antigène Pandémique qui débutera immédiatement après la fin de la Première Vague.

En tout état de cause, le volume de Vaccins Pandémiques Livrés au MSP durant la Première Vague sera d'au moins 10,5 millions de Doses et le solde éventuel du Volume Pandémique Total non Livré au MSP durant la Première Vague devra être livré durant la Seconde Vague.

3. Pourcentage attribué

Le Volume Total de Production Hebdomadaire est calculé en assimilant au pro rata le volume fictif de 44 millions de doses .

Sous réserve qu'il soit nécessaire de les augmenter pour respecter le Planning Final, le Pourcentage Attribué du Volume Total de Production Hebdomadaire au MSP durant la Première Vague et le Pourcentage Attribué du Volume Total de Production Hebdomadaire au MSP durant la Seconde Vague sont calculés comme suit :

- Si le Rendement Monobulk est inférieur ou égal à 33.75 microgramme par œuf inoculé, le Pourcentage Attribué au MSP durant la Première Vague sera de 3.50%.
- Si le Rendement Monobulk est égal à X où X est compris entre 33.75 et 45 microgramme par œuf inoculé, le Pourcentage Attribué au MSP du Volume Total de Production Hebdomadaire durant la Première Vague sera de Y% où

$$Y=3.5+(X-33.75)*0,062.$$

- Si le Rendement Monobulk est supérieur ou égal à 45 microgramme par œuf inoculé, le Pourcentage Attribué au MSP du Volume Total de Production Hebdomadaire durant la Première Vague sera de 4.2%.
- Si le volume Livré au MSP durant la Première Vague est inférieur au Volume Pandémique Total, le volume livré par semaine au MSP pendant la Seconde Vague sera au moins identique au volume moyen livré par semaine au MSP lors de la Première Vague et le Pourcentage Attribué au MSP du Volume

Total de Production Hebdomadaire durant la Seconde Vague sera calculé en fonction de ce volume moyen livré par semaine et du volume produit par GSK durant la Seconde Vague dès que le volume produit par GSK durant la Seconde Vague sera connu.

4. Droit de Mise à Disposition

Le nombre de Doses, pour lesquelles le Droit de Mise à Disposition d'un montant de 1,50 € (un euro et cinquante centimes) est dû, est équivalent au nombre de Doses Livrées durant la Première Vague.

5. Prix

Vaccins	Prix (Euros par Dose hors taxes et hors TVA)
Vaccin Pandémique	1 € pour le Composé Antigène Pandémique et 6 € pour le Composé Adjuvant
Composé Antigène de Remplacement fourni en vertu de l'article 3.2.c	1 €
Composé Adjuvant de Remplacement fourni en vertu de l'article 3.2.d	3 €
Composé Antigène Nouvelle Souche fourni en vertu de l'article 3.3.1	1 €

6. Libération du produit

La Libération du Vaccin Pandémique devra intervenir avant la Livraison.

7. Lieu de livraison

Le Lieu de Livraison sera les entrepôts de la société Dirk Raes situés 9320 Erembodegem Industrielaan 27, en Belgique ou tout autre lieu que les Parties désigneront le cas échéant.

8. Délais prévisionnels

A la Date d'Entrée en Vigueur, les délais prévisionnels pour la Livraison du Vaccin Pandémique au MSP sont les suivants :

Si le Rendement Monobulk par œuf inoculé est de 45 mcg, l'ensemble du Volume Pandémique Total sera livré durant la Première Vague au rythme suivant:

- 4,2 millions de Doses avant le 15 octobre 2009
- 4,2 millions de Doses avant le 15 novembre 2009
- 4,2 millions de Doses avant le 15 décembre 2009

Si le Rendement Monobulk par œuf inoculé est de 33,75 mcg, 10,5 millions de Doses seront Livrées durant la Première Vague et 2,1 millions seront Livrées durant la Seconde Vague au rythme suivant:

2,625 millions de Doses avant le 15 octobre 2009
2,625 millions de Doses avant le 15 novembre 2009
2,625 millions de Doses avant le 15 décembre 2009
2,625 millions de Doses avant le 15 janvier 2010

2,1 millions de Doses avant le 15 février 2010

Les valeurs susmentionnées peuvent servir d'indication pour prévoir le rythme de livraison si le Rendement Monobulk est différent de celles-ci.

9 Planning Final

Le Planning Final correspond au calendrier de Livraison des Doses de Vaccin Pandémique commandées par le MSP à GSK dans le cadre de la présente convention.

Ce calendrier indiquera le nombre de Doses que GSK livrera au MSP chaque semaine étant entendu que ce nombre est calculé sur base du Pourcentage Attribué tel que calculé au point 3 ci-dessus, étant entendu que :

- Si la moyenne de Rendement Monobulk antigène est supérieure à 45 microgrammes HA (Composé Antigène) par œuf inoculé, le Planning Final devra prévoir que GSK Livre 12.600.000 Doses en six mois maximum à dater de la réception par GSK ou une Société Affiliée des réactifs calibrés, avec au minimum 4.200.000 Doses dans un délai de quatre mois à dater de la réception des réactifs calibrés,
- Si la moyenne de Rendement Monobulk antigène est inférieure à 45 mais supérieure ou égale à 33,75 microgrammes HA (Composé Antigène) par œuf inoculé, le Planning Final devra prévoir que (i) GSK Livre 10.500.000 Doses en sept mois maximum à dater de la réception par GSK ou une Société Affiliée des réactifs calibrés, avec au minimum 3.500.000 Doses dans un délai de cinq mois à dater de la réception des réactifs calibrés et (ii) GSK Livre le solde de 2.100.000 Doses dans les meilleurs délais après la période au cours de laquelle les 10.500.000 Doses ont été Livrées et au maximum endéans les deux mois.
- Si la moyenne de Rendement Monobulk antigène est inférieure à 33,75 microgrammes HA (Composé Antigène) par œuf inoculé, le Planning Final devra prévoir que (i) GSK Livre 10.500.000 Doses dans un délai A maximum à dater de la réception par GSK ou une Société Affiliée des réactifs calibrés, avec au minimum 3.500.000 Doses dans un délai B à dater de la réception des réactifs calibrés et (ii) GSK Livre le solde de 2.100.000 Doses dans les meilleurs délais après la période au cours de laquelle les 10.500.000 Doses ont été Livrées et au maximum endéans un délai C, étant entendu que les délais A, B et C seront calculés au pro rata sur base des hypothèses mentionnées ci-dessus dans ce paragraphe 9 en fonction de Rendement Monobulk moyen effectif.

10. Durée

La Durée sera de 5 ans à dater de la Date d'Entrée en Vigueur.

11. Plan de facturation

GSK facturera le MSP les Vaccins Pandémiques comme décrit à l'article 7

Annexe C

DELAIS PRÉVISIONNELS POUR LA PRODUCTION DU VACCIN PANDÉMIQUE

Il est anticipé que le cycle de production pour GSK est comme suit:

Réception du Germe de l'Antigène Pandémique et des réactifs associés calibres de l'OMS	Jour 0
Préparation du Germe de l'Antigène Pandémique	+2 semaines
Evaluation de la souche du vaccin pandémique	+3 semaines d'activités préparatoires
Cycle de production du vrac	+3 semaines
Contrôle qualité de l'antigène en vrac	+2 semaines
Production secondaire	+1 semaines du cycle de production du vaccin
Contrôle qualité flacons	+2 semaines
Préparation du conditionnement et de l'expédition	+2 semaines
Total time	15 semaines – 16 semaines

Annexe D

LIGNES DIRECTRICES RELATIVES À LA COMMUNICATION

1. Information Confidentielle

a. LISTE ROUGE

Les informations suivantes concernant les transactions envisagées dans la présente Convention sont considérées comme des Informations Confidentielles:

- a) Le texte intégral de la présente Convention ou des extraits de la présente Convention à l'exception des éléments repris dans la Liste Verte
- b) Prix par Dose
- c) Prix par Composé
- d) Droit de Mise à Disposition
- e) Détails des Spécifications du Vaccin Pandémique (par opposition à la description générique de "nouveau vaccin adjuvanté H1N1 (ou souche pandémique)")
- f) Tout détail ou toute référence aux arrangements ou aux problèmes que GSK pourrait avoir avec des tiers
- g) Tout détail du plan de développement, en ce compris les résultats intérimaires ou finaux des tests cliniques avant publication par GSK
- h) Toute information relative à la sécurité (étant entendu que cela ne limitera pas les droits et obligations de l'Autorité Réglementaire Compétente dans sa conduite de ses obligations en vertu du droit belge
- i) Principes de production du Vaccin Pandémique

b. Liste Verte

Toute information non reprise au point 1.1 ci-dessus et, notamment les informations suivantes, ne seront pas considérées comme des Informations Confidentielles:

- j) Le vaccin pandémique est un vaccin à deux composés
- k) Le fait que le Composé Antigène Pandémique est moins cher que le Composé Adjuvant
- l) La réservation de Doses et la quantité de Doses du Vaccin Pandémique
- m) La Livraison après Autorisation Réglementaire
- n) Livraison sans Autorisation Réglementaire en cas de menace pandémique
- o) Lieu de production:
- le Vaccin Pandémique sera produit en Allemagne et en Belgique
- p) L'approbation du Vaccin Pandémique par l'Autorité Réglementaire Compétente
- q) Durée de la Convention
- r) Considérations générales sur le plan de développement: "*GSK travaille de manière rapprochée avec des experts de l'OMS pendant la période contractuelle*"
- s) Le conditionnement du Vaccin Pandémique.

2. Procédure

Les Parties conviennent que le MSP (ou tout autre agence ou bureau du gouvernement belge) et GSK (ou toute Société Affiliée) pourront faire circuler un communiqué de presse et/ou faire une annonce publique concernant la conclusion de la présente Convention et les transactions qui y sont envisagées.

Les Parties échangeront de bonne foi les projets des communiqués de presse avant toute publication.

- 41 -

Annexe E

RECOMMANDATIONS DE L'EMEA



CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine

Adopted by CHMP in November 2006

Revision 1.0 adopted by CHMP on 25 June 2009

I. INTRODUCTION

The CHMP Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorisation application (CPMP/VEG/4717/03) specifies that, as part of the post-approval commitments, Marketing Authorisation Holders (MAHs) should have protocols in place at the time of authorisation of the mock-up vaccine to ensure that immunogenicity, effectiveness and safety of the final pandemic vaccine are adequately documented during use in the field (i.e. during the pandemic), since there will be only limited immunogenicity and safety data and no efficacy data at the time of licensing. Marketing Authorisation Holders may seek scientific advice from European competent authorities, and should collaborate with European health authorities to assure adequate performance of post-marketing surveillance. In 2005, all European influenza vaccine manufacturers agreed to collaborate in the preparation of a common core risk management to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a pandemic influenza vaccine.

This document provides recommendations on how routine and additional pharmacovigilance activities should be conducted during the pandemic period, as well as the preparatory activities to be undertaken in the pre-pandemic period to achieve a high level of preparedness. These recommendations have been drafted following discussions between representatives from the Pharmacovigilance Working Party (PhVWP), the Vaccine Working Party (VWP), the European Vaccine Manufacturers association (EVM), the CHMP, EMEA and ECDC.

The novel 2009 H1N1 influenza pandemic and the likelihood of a mass vaccination with H1N1 pandemic influenza vaccines have highlighted the need to revise this document taking into account differences between the situation in 2009 and the one foreseen in 2006. The following elements have been taken into account:

- the influenza pandemic has already been declared;
- the epidemiological characteristics of the novel 2009 H1N1 pandemic may differ from those foreseen for the H5N1 pandemic, with a lower case-fatality rate; in benefit-risk assessment, greater attention may therefore be given to less severe adverse reactions;
- the pilot testing of the simplified PSUR (S-PSUR) showed there was a need to revise its content and format.

Revision 1.0 has been prepared by EMEA and discussed with the PhVWP, EVM and individual vaccine manufacturers. It was approved by the PhVWP on 23 June 2009.

2. SCOPE

This document applies to the pharmacovigilance plan as part of the risk management plan introduced with the authorisation application of mock-up pandemic influenza vaccines according to the CHMP Guideline on dossier structure and content of pandemic influenza vaccine marketing authorisation application (CPMP/VEG/17/17/03). It also applies to the pharmacovigilance plan of vaccines authorised outside the context of the mock-up dossier and to be used during an influenza pandemic.

This document specifies additional pharmacovigilance activities to be carried out during an influenza pandemic, as soon as the pandemic has been announced by WHO (Phase 6 of the WHO global Influenza preparedness plan) or by the European Commission in the framework of Decision 2119/98/EC. The pandemic influenza pharmacovigilance plan will terminate when it has been agreed with national competent authorities that it is no more necessary.

In addition to these activities, Applicants may propose further measures considered appropriate for the evaluation of the efficacy and safety of their product. These measures should be discussed and agreed with national competent authorities. This document does not address the safety specification, the need for additional risk minimisation measures and the risk minimisation plan itself.

The risk management plan for pandemic influenza vaccines will be an evolving document. It should be amended whenever new significant information arises, e.g. a change in the profile of adverse events of interest, results of studies, or change in benefit-risk balance.

3. LEGAL FRAMEWORK

The Guideline on risk management systems for medicinal products for human use (EMA/CHMP/96268/2005) provides guidance on how Marketing Authorisation Applicants (MAAs) should meet the requirements for a description of a risk management system that they will introduce for a new medicinal product.

According to Article 24(3) of Regulation (EC) No 726/2004, the timing/periodicity of submission of periodic safety update reports (PSURs) may be specified as a condition of the marketing authorisation, and may deviate from the periodicity specified in that article. The format of the PSUR can also be specified in the conditions of the marketing authorisation. These conditions should be laid down in Annex II of the Opinion and justified in public health terms.

The content of the Individual Case Safety Reports is described in the draft Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Section I.4.1. (Requirements for Expedited Reporting of Individual Case Safety Reports) requires that all available clinical information relevant to the evaluation of the reaction should be provided.

4. RECOMMENDATIONS FOR THE PANDEMIC INFLUENZA PHARMACOVIGILANCE PLAN

4.1. Content of the pharmacovigilance plan

In the Pharmacovigilance plan, the Applicant should describe:

- specific activities performed during a pandemic in relation to the collection, collation, assessment and reporting of spontaneous reports of adverse reactions (see section 4.2);
- the format and content of the simplified PSUR (see section 4.3);
- specific activities performed for signal detection (see section 4.4);

- the post-authorisation safety study (see section 4.5) ; the protocol of the prospective cohort study should be presented in Annex 5 of the Risk Management Plan
- additional activities related to the:
 - detection of cases of Guillain-Barré syndrome
 - the monitoring of immunocompromised subjects exposed to the vaccine
 - the monitoring of pregnant women exposed to the vaccine.

4.2. Spontaneous reporting

4.2.1. General principles

The possible disruption of the postal system and limited time available to health care professionals may require the development or strengthening of alternative channels of reporting suspected adverse reactions by health care professionals, such as fax, telephone or electronic transmission (e.g. web-based system). Depending on the circumstances, postal reporting may need to be discouraged in order to avoid loss of data at a critical time due to postal back-logs.

Consideration should be given to national systems already in place for reporting adverse drug reactions to vaccines. Discussions with regulatory authorities should be initiated if additional channels are developed, in order to ensure compatibility of reporting systems. Functioning of these additional reporting channels should be tested.

MAHs should be prepared to use an alternative system of ADR reporting in case of disruption of the main system.

4.2.2. Spontaneous reporting from health care professionals

- i) It is recommended that MAHs and National Competent Authorities actively encourage health care professionals to report at least a minimum set of criteria needed for a proper evaluation of the suspected adverse events/reactions. An optional standardised reporting form is proposed in Annex 1 as an example of the elements to be reported. Each MAH should preferably develop an electronic format of the report form. In order to minimise data entry errors, consideration should be given to pre-fill the form with the tradename of the vaccine authorised and marketed in the EU.
- ii) It is recommended that MAHs and National Competent Authorities (NCAs) actively encourage health care professionals to report the following adverse reactions:
 - Fatal or life-threatening adverse reactions
 - Serious unexpected adverse reactions
 - Adverse events of special interest (AESI): neuritis, convulsions, anaphylaxis, encephalitis, vasculitis, Guillain-Barré syndrome, Bell's palsy, demyelinating disorders, vaccination failure.

Standard case definitions should be used for the classification of cases of AESIs, as they will need to be reported in the simplified PSUR.

- For anaphylaxis, convulsion and encephalitis, the MAH and NCAs should use standard case definitions from Brighton Collaboration (http://brightoncollaboration.org/internet/en/index/definition_guidelines/document_download.html).
- For Guillain-Barré syndrome and Bell's palsy, Brighton Collaboration case definitions are being developed and will be released soon.
- For neuritis, vasculitis and demyelination, for which Brighton Collaboration definitions do not exist, an operational definition should be proposed by the Applicant in the Risk Management Plan. The narrow MedDRA SMQs for demyelination and vasculitis may be used to classify cases in these two categories.

- For vaccination failure, Applicants should propose a definition taking into account the Concept Paper on Vaccination Failure developed by the CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance (<http://www.cioms.ch>).
- iii) The list of AESIs and the Risk Management Plan may be updated if a signal of severe safety issue is observed in pre-authorisation studies or from post-authorisation surveillance.
- iv) The basis for the assessment of an association between Novel H1N1 influenza vaccines and severe adverse events should be Observed-to-Expected analyses. For this purpose, data will be needed on vaccine exposure and the expected number of cases. It is therefore crucial that background incidence rates on AESIs are collected as early as possible, before the vaccine is introduced on the market. Vaccine manufacturers should actively liaise with public health and regulatory authorities in countries where its vaccine(s) will be used in order to explore the availability of such data. Use of large electronic databases could be used if available. If data are not available, they could be extrapolated from other countries. Background incidence rates should be provided with any specific signal evaluation.
- v) In the context of the novel 2009 H1N1 influenza, specific attention should be given to the active detection and investigation of cases of Guillain-Barre syndrome (GBS). Vaccine manufacturers should actively liaise with public health and regulatory authorities in countries where their vaccine(s) will be used in order to identify sources of information such as networks of specialists or other programmes that may help identify early cases of GBS. Applicants should also propose methodologies to further investigate the incidence of GBS following vaccine administration in other sources of information such as large computerised databases (see section 4.6).

4.2.3. Spontaneous reporting from patients

In the pandemic situation, patients' reports should be accepted and followed-up, as appropriate, as they may be the source of a large amount of information. However, experience regarding their usefulness is limited, especially for influenza vaccines.

Only medically confirmed reports should be expedited by MAHs to regulatory authorities. Non-medically confirmed reports should be compiled for signal detection. They should be analysed and reported separately to regulatory authorities (section 4.3.3).

4.2.4. Expedited reporting from MAHs to regulatory authorities

Expedited reporting should follow the timelines defined in Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union, but it is recommended that reporting of fatal, life-threatening reactions and AESIs should take place as soon as possible.

4.3. Periodic Safety Update Reports

During a pandemic situation, the resources must be concentrated on a timely and effective monitoring of the safety profile of the influenza vaccines used during the pandemic. Moreover, a 6-monthly cycle may be too long to allow assessment of the safety of a vaccine for which high levels of exposure are expected within a short period of time. Therefore, 6-monthly or annual PSURs falling within the pandemic period will be replaced by monthly "simplified PSURs" (S-PSUR) accompanied by a summary of vaccine distribution.

4.3.1. Objectives of the simplified PSUR

- To notify regulatory authorities of ADRs that have been received within a pre-specified time period and that may have the greatest implications for risk-benefit balance in a pandemic.
- To flag any preliminary safety concerns and prioritise them for further evaluation within the appropriate timeframe.

4.3.2. Frequency of submission

- The clock should start from the first Monday after shipment of the first batch of vaccine.
- First data-lock point is 30 days later.
- S-PSUR submission to the Rapporteur and CHMP members on Day 45.
- Rapporteur's assessment report is circulated to CHMP members on Day 50.
- CHMP report is circulated to the vaccine manufacturer on Day 55.
- Reporting to be monthly for the first 6 months.
- Periodicity should be reviewed by the MAH and the (Co-)Rapporteur at 6 monthly intervals.

When it has been agreed by the CHMP that the S-PSUR is no longer necessary, a full PSUR covering the period since the data lock point of the last routine PSUR will be submitted within a time frame to be agreed with the Rapporteur.

4.3.3. Format of the simplified PSUR

Only spontaneously reported data should be included in the PSUR. The report should include the following Tables of aggregate data (using the pre-defined templates attached in Annex 2).

1. An overview for all spontaneous cases per country, stratified according to type of report (medically confirmed or non-medically confirmed) and seriousness, for the period covered by the report and cumulatively.
2. An overview for all spontaneous adverse reactions by SOC, High Level Term (HLT) and Preferred Term (PT), stratified according to type of report (medically confirmed or non-medically confirmed) and including the number of fatal reports, for the period covered by the report and cumulatively.
3. Adverse Events of Special Interest stratified according to type of report (medically confirmed or non-medically confirmed). AESIs will be defined as follows:
 - Neuritis: PT "Neuritis"
 - Convulsion: narrow SMQ "Convulsions"
 - Anaphylaxis: narrow SMQ "Anaphylactic reaction" and narrow SMQ "Angioedema"
 - Encephalitis: narrow SMQ "Non-infectious encephalitis"
 - Vasculitis: narrow SMQ "Vasculitis"
 - Guillain-Barré syndrome: narrow SMQ "Guillain-Barré syndrome"
 - Demyelination: narrow SMQ "Demyelination" (as GBS is also included in this SMQ, there will be an overlap in the number of cases for these two categories).
 - Bell's palsy: PT "Bell's palsy"
 - Vaccination failure: PT "Vaccination failure".
4. Serious unlisted adverse reactions (SOC, HLT, PTs) stratified according to type of report (medically confirmed or non-medically confirmed), for the period covered by the report and cumulatively.
5. All spontaneous adverse reactions by age group, per SOC, HLT and PT, stratified according to type of report (medically confirmed or non-medically confirmed), for the period covered by the report and cumulatively. The following age groups will be used: < 2 years, 2-8 years, ≥ 9 years.
6. All spontaneous adverse reactions (SOC, HLT, PT) occurring in pregnant women, stratified according to type of report (medically confirmed or non-medically confirmed), for the period covered by the report and cumulatively.

The following principles should be followed when compiling the data:

- Except for Table 1, all tables will be based on number of reactions (presented on PT level, sorted by System Organ Class [SOC] and High Level Term [HLT]) and not number of cases.
- All tables will be based on generic and not product-specific data¹. Product-specific data can be evaluated during signal work-up.
- “Cumulatively” means since the use of the vaccine; events not reported during the period of interest should not be presented in the tables.
- All non-medically confirmed events are those that have been entered into the database by the data-lock point. Those which have not yet been entered should be reported in the following S-PSUR.
- A line listing of fatal cases will be provided in an Annex.

A short summary should be provided in which validated signals and areas of concern are highlighted, taking into account information arising from the prospective cohort study described in 4.5. In the event of multiple signals, signal work-up may be prioritised and appropriate timelines for submission of a full signal evaluation report should be provided.

4.3.4. Vaccine distribution report

To put the safety report into context, a summary of vaccine distribution should be included and should provide details of the number of doses of vaccine distributed in

- EU member states for the reporting period by batch number,
- EU member states cumulatively and
- the rest of the world.

4.3.5. Testing of the production of the S-PSUR

The S-PSUR should be used as soon as the vaccine is used post-authorisation. It is therefore important to test the production and evaluation of the S-PSUR before the authorisation. The testing can be performed on a single S-PSUR based on another vaccine product. The Applicant should liaise with the EMEA Product Team Leader for practical aspects of the testing.

4.4. Signal detection

It is likely that potential safety issues will emerge when pandemic influenza vaccines are used in a large population. It is important for MAHs to identify them and this activity should be performed at least on a weekly basis. Identified signals should be validated and assessed using an Observed to Expected analysis as recommended in the Draft Guideline on the Conduct of Pharmacovigilance for Vaccines for Pre- and Post-Exposure Prophylaxis against Infectious Diseases (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phvwp/50344907en.pdf>).

Newly identified signals should be highlighted in the S-PSUR. Furthermore, any signal leading to a change in the balance of risks and benefits of the vaccine should be immediately notified to the competent authorities.

The method(s) used for the detection and investigation of new safety signals should be presented in the description of the pharmacovigilance system and summarised in the pharmacovigilance plan, especially if specific activities are established for the pandemic vaccine.

Whenever a prioritisation of the evaluation is needed, the choice of the events to be considered for primary review should be guided by their potential impact on Public Health. If prioritisation is required, it is proposed to use the following criteria:

- seriousness of the adverse event
- incidence of the adverse event.

If further prioritisation is needed, the following MedDRA SOC should be examined in a first stage:

¹ Based on the assumption that product name will not be provided in a significant proportion of cases.

- Nervous system disorders
- Vascular disorders
- Immune system disorders
- Blood and lymphatic system disorders.

4.5. Post-Authorisation Safety Study

Very limited knowledge on safety will be available from novel H1N1 influenza vaccines before use. Additional pharmacovigilance activities for the vaccines used during pandemic are therefore needed to assess safety. Given differences in the vaccination policy between member states in terms of type of vaccine used, target population prioritised for vaccination, setting of vaccination and surveillance systems already in place, it is considered that a single method cannot be proposed.

A minimum requirement is that each MAH puts in place a prospective cohort study for each vaccine, for which specifications are described below. The design of the prospective cohort study of exposed subjects and of other additional pharmacovigilance activities should be presented in the risk management plan.

i) General principles

The following principles should be included in proposals for additional pharmacovigilance activities by Applicants:

- rapid generation and communication of data (e.g. through a web-based system) is essential as a basis for operational decisions
- proposals should be detailed enough to show that they are feasible and may be started as soon as vaccination begins
- the work plan for preparation and implementation should be described in the risk management plan
- adequate human resources should be secured in order to maintain and access the database during the pandemic period
- additional pharmacovigilance activities will not be requested in all Member States where the vaccine is used, provided the required sample size is obtained
- wherever possible, e.g. in countries where different vaccines will be used, it is desirable that the concerned MAHs agree on a common protocol or perform a common study.

ii) Objectives

A prospective non-interventional cohort study will be conducted for all vaccines in at least one European Member State and started as soon as the vaccine is used post-authorisation. Concurrent cohorts of non-exposed patients are not required given the conditions of a pandemic situation.

The primary objective of the study will be to investigate the incidence of adverse events in different age groups following an active surveillance of all vaccinated subjects. Primary endpoints and solicited events should be proposed in the study protocol and agreed with the competent authorities. Secondary objectives will include the collection of data on any AESIs and unexpected severe adverse events occurring in the study.

Effectiveness endpoints could also be included in the PASS provided they do not delay its implementation. The feasibility of their inclusion should be assessed and balanced with the advantages of conducting a specific effectiveness study (see section 5.1).

Immunological endpoints (except results of the investigation of cases of vaccination failure reported in the study) should not be included as they may delay the study implementation and impact on the speed of recruitment and availability of safety data. If needed, immunological data should be collected in specific studies (see section 5.2).

iii) Setting

The prospective cohort study will not need to be carried out in all Member States where the vaccine will be used. In selecting the setting(s) where the study will be initiated, Applicants should pay attention to feasibility criteria, such as the recruitment of an adequate number of high-risk subjects (e.g. health care workers), and the collection of data in a short period of time. MAHs should seek agreement from Ethics Committees in the pre-pandemic period according to national requirements. The countries and settings where the study is to be performed should be presented in the pharmacovigilance plan.

In Member States where Applicants will concomitantly market a number of vaccines, they are encouraged to perform common studies.

Cohorts to be included in prospective cohort studies should be identified early. National pandemic plans should be investigated in the countries where the vaccine is likely to be used, in order to identify groups of subjects prioritised for vaccination with the pandemic influenza vaccines and for consideration for recruitment into the study as soon as vaccination begins. Subjects may also be recruited in centres with at risk patients.

Systems used for the surveillance of seasonal influenza vaccination should also be investigated in order to evaluate their potential as a source of subjects for a prospective cohort study of the pandemic influenza vaccine.

iv) Target population and sample size

The recruitment procedure should ensure that an adequate number of subjects are included in each age category. The following numbers of subjects to be studied are considered a minimum sample size:

- 2 - 23 months: 500
- 2 - 8 years: 500
- 9 - 17 years: 3,000
- 18 - 44 years: 1,500
- 45 - 60 years: 1,500
- >60 years: 2,000.

For practical reasons, flexibility in the age categories is allowed if specific child groups with different age categories are targeted by national immunisation programmes.

The total sample size of 9,000 subjects would be able to rule out events occurring with a frequency of 1 per 3,000 if no event is observed (provided the event may occur in all age categories).

For all subjects, medical information should be obtained at the time of entry in order to allow stratified analysis of incidence rate. Medical information to be collected includes at least: asthma in children, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in elderly patients, whether immunocompromised, cardiovascular disorders, diabetes, chronic neurological diseases.

Pregnancy information should be collected at baseline and during the course of the study. MAHs should also consider studying the safety of their pandemic influenza vaccine in women vaccinated during pregnancy using specific sources of data (section 4.4.3.).

Subjects already vaccinated with another pandemic vaccine should be excluded from the study population. However, subjects who were primed in the pre-pandemic period may be included.

v) Duration of follow-up

Subjects enrolled in the cohort should be follow-up for at least 6 months after the last dose of the vaccine.

vi) Analysis and reporting

Procedures should be put in place to allow rapid communication of data to the MAH, taking into account potential difficulties occurring during the pandemic. Web-based or other automated procedures for active follow-up of subjects and data collection are encouraged.

The database should be dynamic, allowing an analysis of available data in real time when a signal is detected from the spontaneous system, in order to give a preliminary estimate of incidence.

Analyses should include an estimation of the proportion of subjects (95% CI) presenting the primary endpoint, SAEs and/or AESI after the first and second vaccinations. For new safety concerns, Observed-to-Expected analyses should be performed (in different age categories if relevant). It is therefore important that background rates in countries where the vaccine will be used are collected as early as possible before the vaccine is introduced on the market.

Analyses should take into account the time period between different doses.

Milestones for interim and final reports should be presented in the study protocols and agreed with competent authorities. New signals should be highlighted in the S-PSUR. Serious adverse reactions arising from such studies should also be reported on an expedited basis according to the same criteria and timelines as adverse reactions reported spontaneously by healthcare professionals

4.6. Other activities

- i) For rare events such as Guillain-Barré syndrome, MAHs should investigate the possibility of constituting case series through the participation of specialist centres or clinics. Aggregated analyses could be performed to investigate potential risk factors; such series could also be a source of cases for further investigations (such as case-control analyses) performed after the pandemic. During the pandemic, the choice of the study design should take into account the time needed to obtain results.
- ii) Safety monitoring of vaccinated immunocompromised subjects (either due to an underlying disease or due to treatment with immunosuppressants) should be considered; such patients could be recruited in specialised settings like dialysis or transplant centres.
- iii) In order to document the safety of vaccines in pregnant women, the company should investigate whether a national pregnancy registry or another source of information exist in the countries where its vaccine will be used, in order to identify pregnancies exposed to the H1N1 vaccine and determine their outcome. Pregnancies occurring during the prospective cohort study should also be followed up. Activities undertaken to identify and access these sources of data should be reported in the pharmacovigilance plan in order to facilitate the coordination of efforts.

5. OTHER ACTIVITIES TO BE PRESENTED IN THE RISK MANAGEMENT PLAN

5.1. Effectiveness of the pandemic influenza vaccine should be studied in collaboration with regulatory authorities, in particular to have access to laboratory data and for laboratory confirmation. Applicants should actively liaise with public health and regulatory authorities in countries where its vaccine(s) will be used in order to agree on activities to be performed to assess effectiveness. Possible options are the inclusion of effectiveness outcomes in the prospective observational safety study, use of other sources of data such as local networks or sentinel physicians, or specific studies. Recommendations from ECDC for effectiveness studies should be consulted. Concerted efforts by vaccine manufacturers could facilitate the surveillance of the effectiveness of different vaccines in a same country. Effectiveness studies proposed to be carried-out post-authorisation should be described in the risk management plan.

5.2. A specific immunological study may be conducted to collect serum samples in a subset of vaccinated subjects to be tested for cross-reactivity against potential drifted variants of the A/H1N1 virus. Sera might also be used for cross-protection experiments in non-clinical models. Vaccine immunogenicity in a subset of immunosuppressed subjects may help evaluate whether alternate vaccination schedules should be applied, including more than 2 doses (or higher HA antigen content in the vaccines).

Immunological studies proposed to be carried-out post-authorisation should be described in the risk management plan.

ANNEX 1

Proposed adverse event reporting form

ADVERSE EVENT FOLLOWING FLU IMMUNISATION REPORTING FORM

Date of report: 1-2007 2-2007 3-2007 4-2007 5-2007 6-2007 7-2007 8-2007 9-2007 10-2007 11-2007 12-2007

Date of report:

D	D	M	M	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

 Country: _____

Source : Physician Pharmacist Nurse Patient RA Other

VACCINE DETAILS

Name:

--	--	--	--

 Date of birth:

D	D	M	M	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

 or Age : Sex :
 M F
Initials *D D M M Y Y Y Y*

Pregnanc : YES NO Unknown *If YES, specify gestational age at the time of immunization :*

Pre-existing conditions/Relevant medical history : YES NO Unknown *If YES, specify*
.....
.....

Ongoing treatment: YES NO Unknown *If YES, specify*:
.....
.....

FLU VACCINES ADMINISTERED

Route of administration	Vaccine (Name)	Manufacturer	Batch number	N°Doses	Date given											
1. _____ IM <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> Unknown	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> 1 st dose <input type="checkbox"/> 2 nd dose <input type="checkbox"/> Unknown	<table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td></tr></table>											
2. _____ IM <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> Unknown	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> 1 st dose <input type="checkbox"/> 2 nd dose <input type="checkbox"/> Unknown	<table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td></tr></table>											
3. _____ IM <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> Unknown	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> 1 st dose <input type="checkbox"/> 2 nd dose <input type="checkbox"/> Unknown	<table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;"> </td></tr></table>											

DETAILED ADVERSE EVENT INFORMATION

Adverse event	Start date	Stop date	Description of Adverse event <small>(clinical examinations, lab tests) and treatment, if any</small>

Seriousness : YES NO Unknown
If YES : Life-threatening Hospitalization Resulted in permanent disability/incapacity Congenital anomaly Other (e.g. medically significant)

Outcome : Recovered Improving Not yet recovered

Sequelae : YES NO, *If YES, Describe* :
.....

Fatal : Autopsy YES NO Cause of death :

.....

REPORTER (Health professional or consumer)

Name : _____ Postcode : _____ Profession (only health professional) :

 Phone number : _____  Fax number : _____  Email : _____
_____ @ _____

 Address :

Signature :



ANNEX 2. Format and content of the simplified PSUR

Table 1 – All spontaneous cases per country

Country	Medically confirmed				Non-medically confirmed*			
	Serious		Non-serious		Serious		Non-serious	
	No in reporting period	Cumulative number	No in reporting period	Cumulative number	No in reporting period	Cumulative number	No in reporting period	Cumulative number

Only those cases that have been entered onto the database at data-lock. X non-medically confirmed reports remain outstanding.

Table 2 – All spontaneous adverse reactions

SOC HLT PT	Medically confirmed				Non-medically confirmed*			
	No in reporting period		Cumulative number		No in reporting period		Cumulative number	
	All	Fatal	All	Fatal	All	Fatal	All	Fatal
<i>Total</i>								

Only those cases that have been entered onto the database at data-lock. X non-medically confirmed reports remain outstanding.

Table 3 – Adverse Events of Special Interest

Term (SMQ or PT)	Medically confirmed		Non-medically confirmed*	
	No in reporting period	Cumulative number	No in reporting period	Cumulative number

<i>Total</i>				

Only those cases that have been entered onto the database at data-lock. X non-medically confirmed reports remain outstanding.

Table 4 – All serious unlisted adverse reactions

SOC HLT PT	Medically confirmed		Non-medically confirmed*	
	No in reporting period	Cumulative number	No in reporting period	Cumulative number
<i>Total</i>				

Only those cases that have been entered onto the database at data-lock. X non-medically confirmed reports remain outstanding.

Table 5a, 5b, and 5c-- All spontaneous adverse reactions per age category

SOC HLT PT	Medically confirmed		Non-medically confirmed*	
	No in reporting period	Cumulative number	No in reporting period	Cumulative number
<i>Total</i>				

Only those cases that have been entered onto the database at data-lock. X non-medically confirmed reports remain outstanding.

Table 6 – All spontaneous adverse reactions in pregnant women

SOC HLT PT	Listedness	Medically confirmed		Non-medically confirmed*	
		No in reporting period	Cumulative number	No in reporting period	Cumulative number

<i>Total</i>					

Only those cases that have been entered onto the database at data-lock. X non-medically confirmed reports remain outstanding.

Annex: Line Listing of fatal cases.