



National Institute for Public Health
and the Environment
Ministry of Health, Welfare and Sport



Cold chain

COVID-19 vaccinatiecampaagne
voorbereidingen



National Institute for Public Health
and the Environment
Ministry of Health, Welfare and Sport



Inhoud

1. Introductie
2. Vaccintypes
3. Cold chain
4. GDP-aspecten van vaccinbeheer
5. Validatie

Titel | 30-05-2018



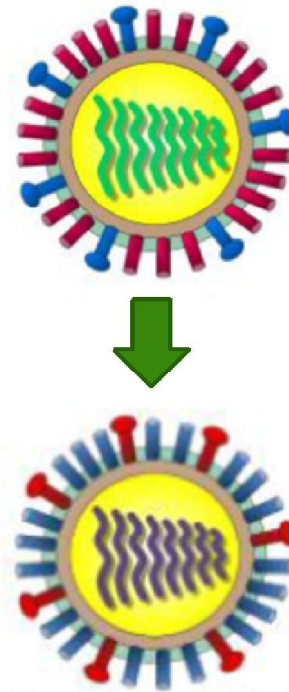
Soorten vaccins

- Verzwakte complete bacteriën en virussen
- Geïnactiveerde complete bacteriën of virussen
- Toxoïde vaccins
- Subunit, recombinant, polysaccharide & conjugaat vaccins
- mRNA vaccins



Levend verzwakte complete bacteriën en virussen

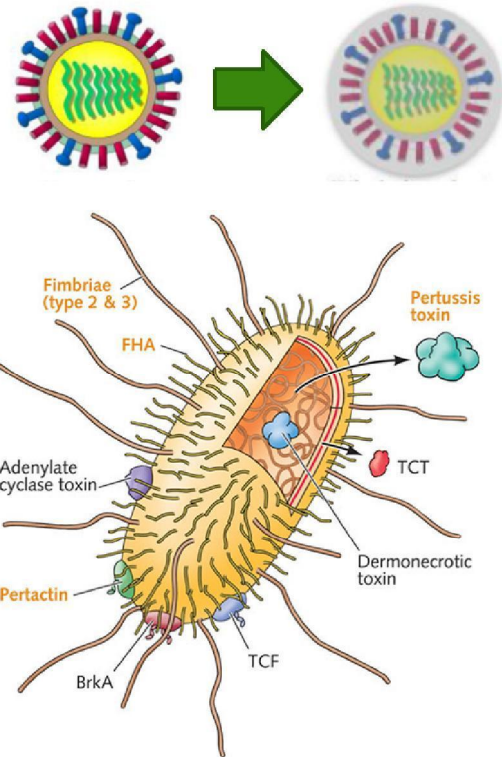
- Vaccin bestaat uit verzwakte bacteriën of virussen.
- Lijkt op oorspronkelijke virus, lijkt op met natuurlijke infectie.
- Voordeel: sterke en langdurige bescherming.
- Nadeel: niet bruikbaar bij mensen met verminderde weerstand.
- BMR, rotavirus, gele koorts





Geïnactiveerde complete bacteriën of virussen

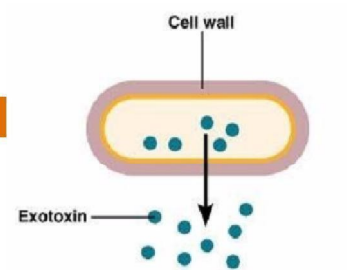
- Bacterie/virus gedood door hitte, formaline of fenol.
- Niet meer ziekteverwekkend.
- Minder immuunrespons: herhaalde booster-injecties voor bescherming
- Nadeel: bijwerkingen door deeltjes van de bacterie zoals LPS.
- whole cell kinkhoest, hepatitis A, griep, IPV, rabies



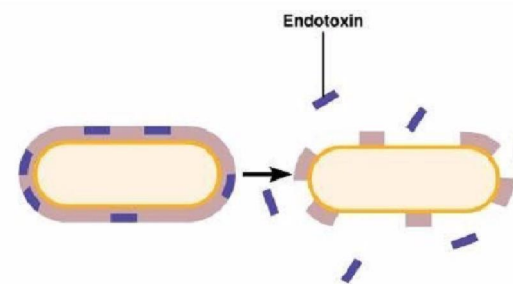


Toxoïden

- Toxine van bacterie
- Immuunrespons gericht op toxine ipv hele ziekteverwekker
- Nauwelijks bijwerkingen
- Nadeel: periodieke booster nodig
- Difterie, tetanus



(a) **Exotoxins** are produced inside mostly gram-positive bacteria as part of their growth and metabolism. They are then secreted or released following lysis into the surrounding medium.

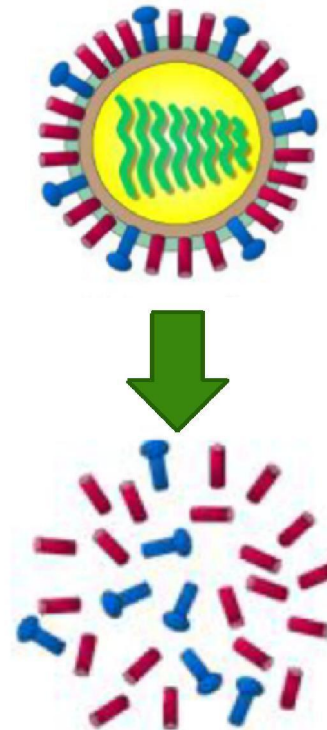


(b) **Endotoxins** are part of the outer portion of the cell wall (lipid A; see Figure 4.12c) of gram-negative bacteria. They are liberated when the bacteria die and the cell wall breaks apart.

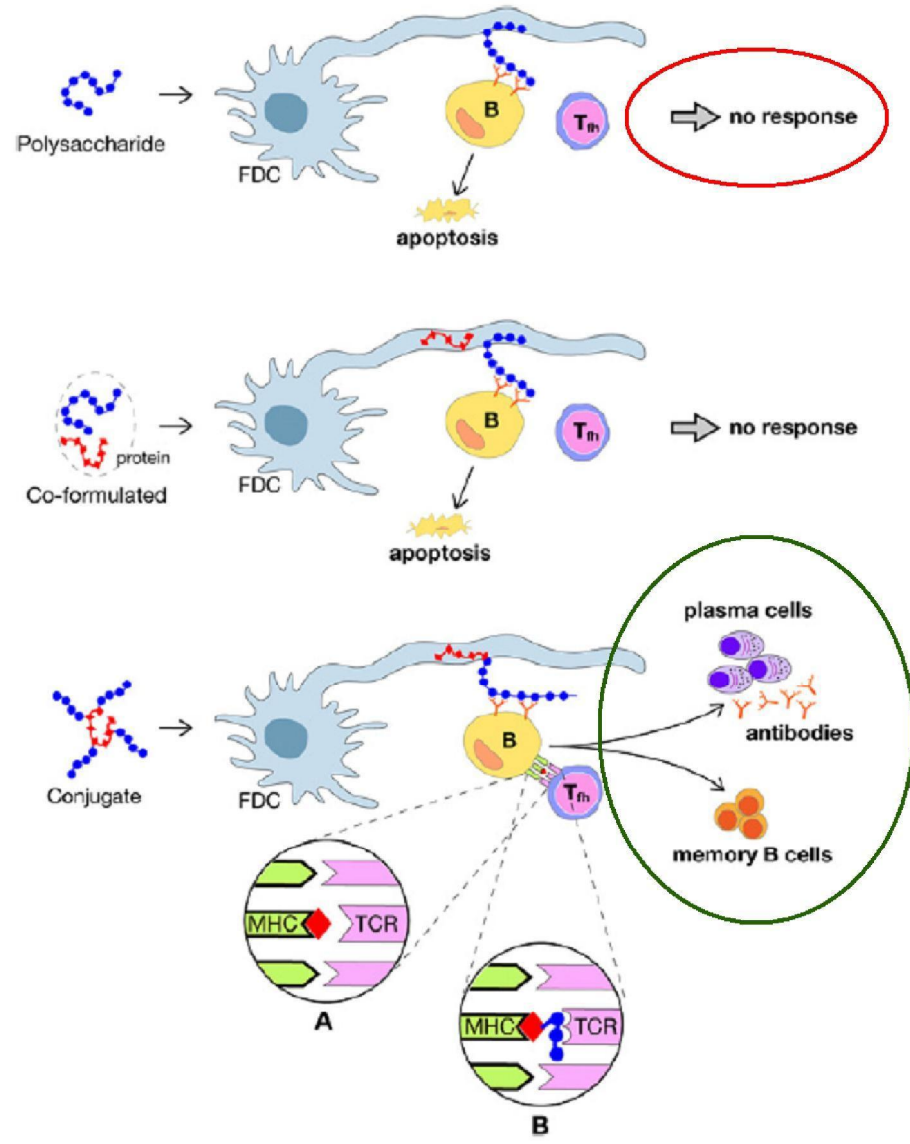


Subunit / polysaccharide / conjugate vaccins

- Stukjes specifiek antigeen (eiwit, suiker, capside)
- Zeer sterke immuunrespons op 'key parts'
- Zeer veilig, weinig bijwerkingen
- Vaak booster nodig
- HPV, Hepatitis B, Pneumokokken, Meningokokken



Geconjugeerde v





Adjuvantia

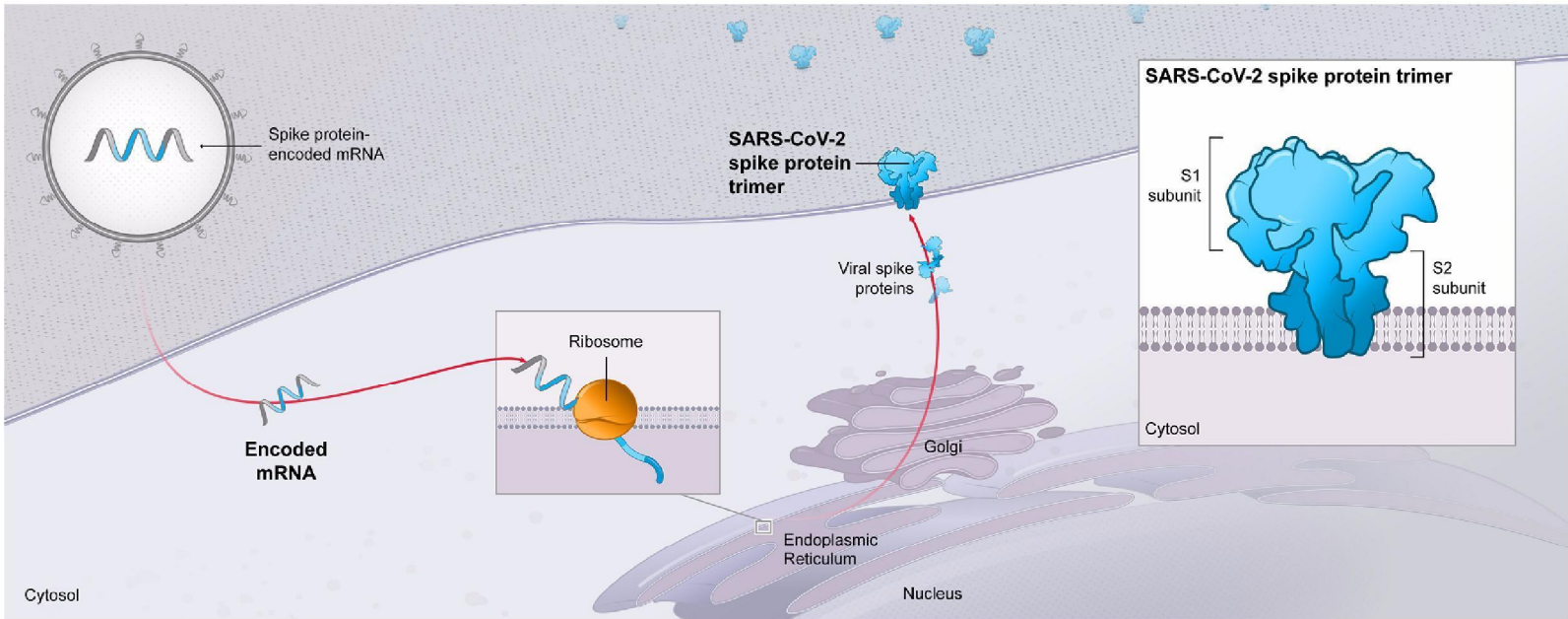
- Adjuvans versterkt werking van antigeen
- Aluminiumzouten zoals aluminiumhydroxide of aluminiumfosfaat
- Vaak toegepast bij geïnactiveerde vaccins
- Nadeel: ontstekingsreactie rond de injectieplaats

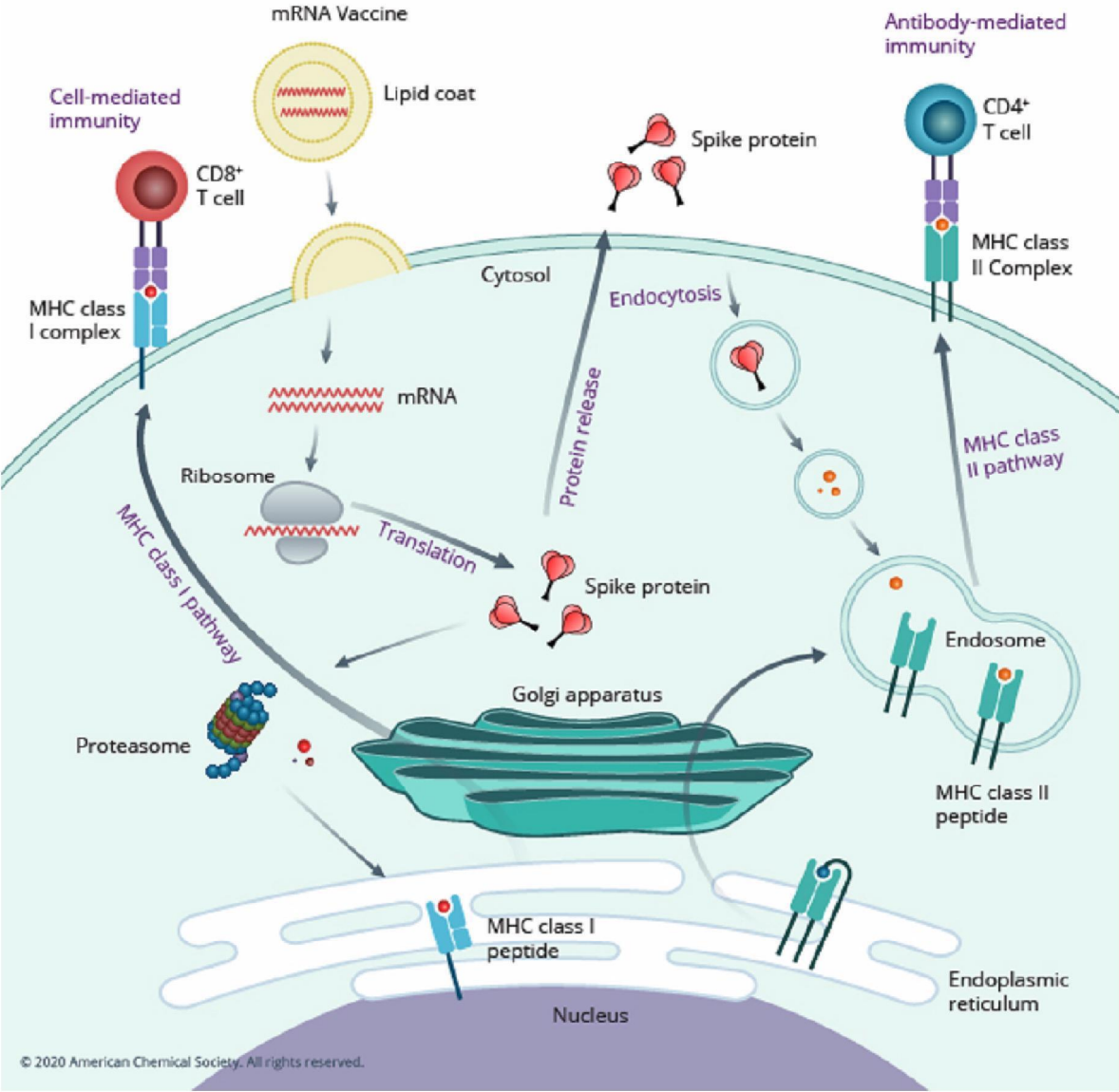




mRNA vaccins

- Geen verzwakte of geïnactiveerde ziekteverwekker,
- mRNA 'leert' cellen om (stukje) eiwit te produceren:
 - 'Spike' eiwit: aanwezig op Sars-Cov-2 membraan
- Immuncel breekt mRNA 'instructies' af na aanmaak eiwit.
- Cel toont spike eiwit op diens celoppervlak.
- Eiwit lijkt op originele ziekteverwekker en triggert immuunrespons.
- Antilichamen gevormd tegen spike eiwit, zoals ook gebeurt bij natuurlijke COVID-19 infectie.
- mRNA vaccins zijn bestudeerd voor griep, Zika, rabies en cytomegalovirus (CMV)







Pfizer: Comirnaty

- mRNA vaccin
- Bewaren bij -75 °C
- 195 vials in 1 tray
- 5 doses/vial > 975 doses per tray
- 6 doses mogelijk, NIET 7 (mogelijk geen 2e dosis voor 7e persoon)
- Moet worden verdund voorafgaand aan toediening



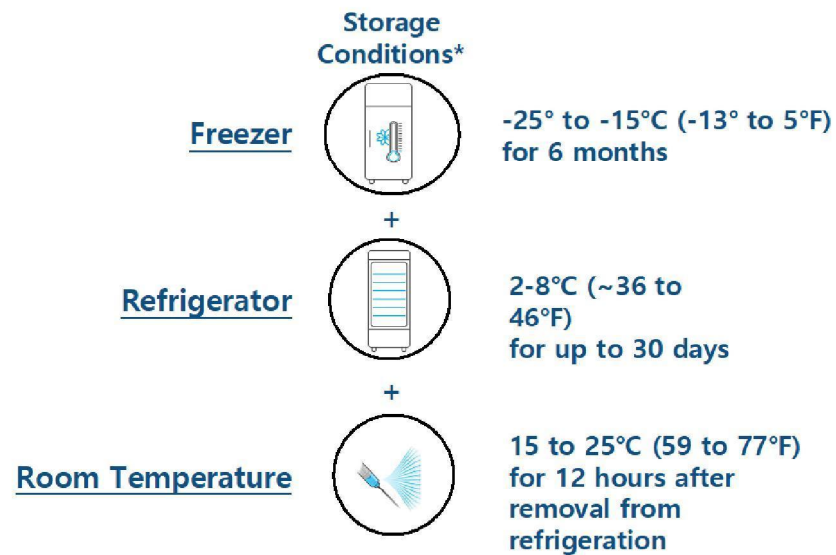


Moderna

- mRNA vaccin
- Bewaren bij -20 °C
- 10 vials in 1 doos
- 10 doses/vial > 100 doses per doos



Moderna bewaren ongeopende vials



- Uses standard, existing vaccination infrastructure
- Protect the vaccine from light
- Do not refreeze a thawed vial



AstraZeneca (Oxford)

- Modified chimpanzee adenovirus met coding sequence voor Sars-Cov-2 spike eiwit
- Virus kan niet repliceren, maar spike eiwit is target voor immuunrespons
- 10 doses/vial
- Bewaren bij 2-8 °C
- EMA goedkeuring verwacht ~eind januari



Geneesmiddelproductie: Sulfanilamide Elixer

1937

- Geen geneesmiddelwetten US
- Sulfanilamide met di-ethyleenglycol (antivries)
- Alleen getest op uiterlijk en smaak
- 100+ doden

1938

- Federal Food, Drug and Cosmetics Act





Geneesmiddelontwikkeling: Softenon® 1957-1961





BBC

Sign in

News Sport Weather Shop Earth Travel More

Search

NEWS

Home Video World UK Business Tech Science Magazine Entertainment & Arts Health World News TV More

World Africa Asia Australia Europe Latin America Middle East US & Canada

Third baby dies at German hospital after infected drip

By **5.1.2e**
BBC News, Berlin

24 August 2010 | Europe

Share

A third baby has died at a university hospital in Germany, after being fed by a drip infected with bacteria.

Doctors at the Mainz University hospital said the infant had been born prematurely, at 24 weeks, and was very small and weak.

Two other babies died on Saturday at the same hospital. They had received the same nutrient solution, via a drip.

Police have launched an investigation into possible involuntary manslaughter, and are awaiting post-mortem results.

Four other babies who were given the contaminated solution are still in the hospital's intensive care unit, but they are reported to be in a stable condition.



Top Stories

Russian minister charged with \$2m bribe

3 minutes ago

Air strikes resume on rebel-held Aleppo

32 minutes ago

Uproar over Michelle Obama 'ape' post

1 hour ago

Features & Analysis

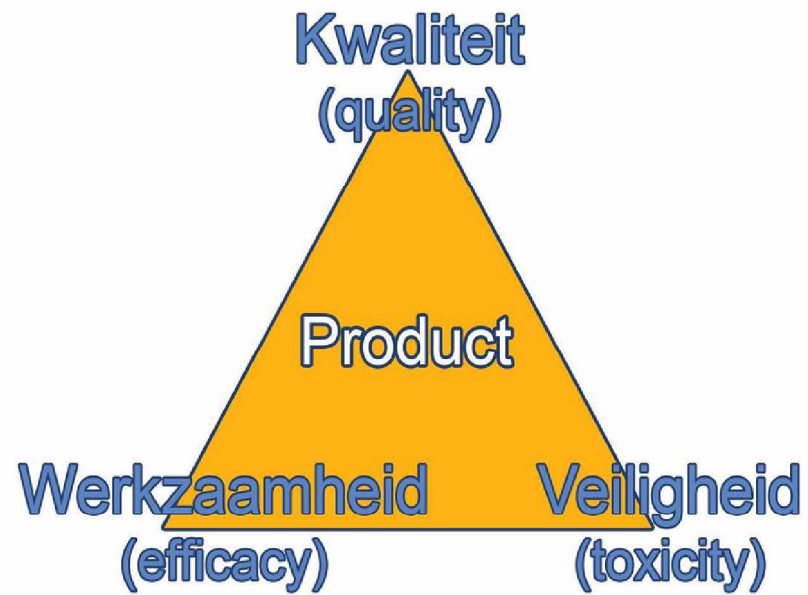


Made in Mexico

The outdoor drug factory feeding America's addicts



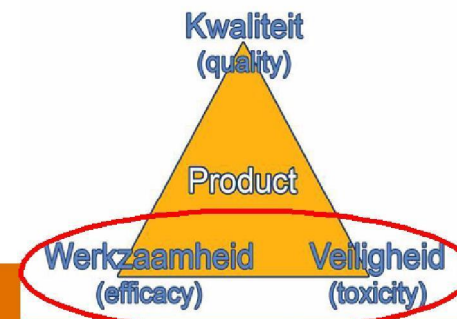
Geneesmiddel driehoek





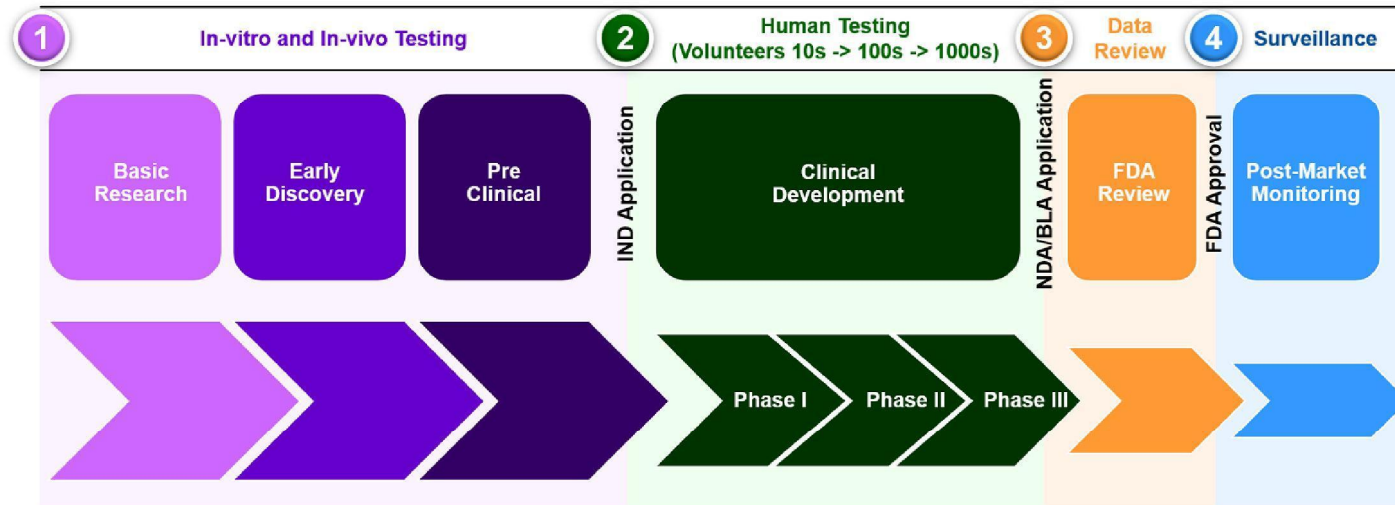
Handhaving door de overheid

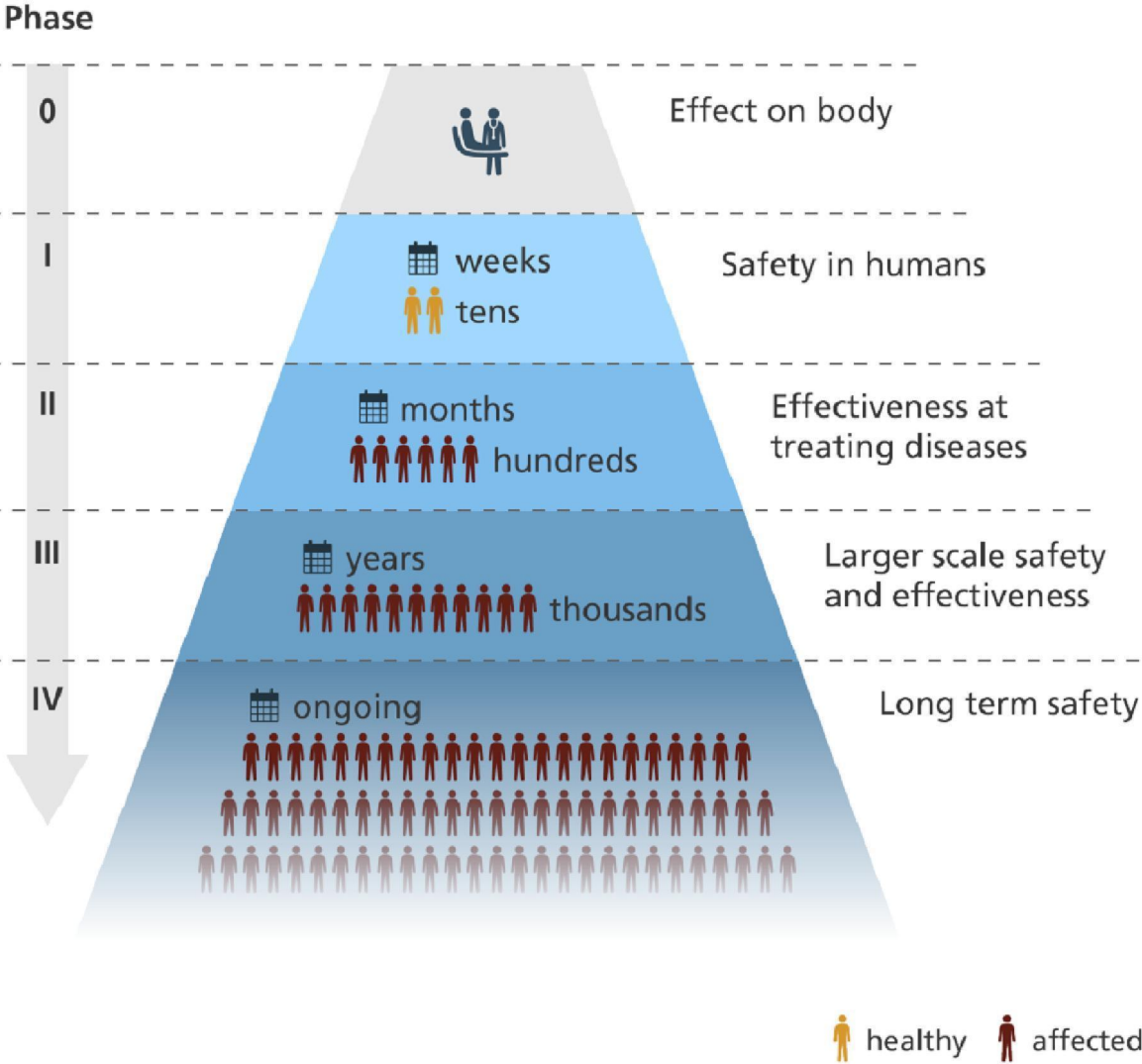
- Effectiviteit en veiligheid: beoordeling registratiedossier CBG / EMA (College ter beoordeling van Geneesmiddelen | European Medicines Agency)
- Afgifte handelsvergunning – max. 5 jaar: indien werking aangetoond, niet schadelijk voor de gezondheid
- Registratiehouder gebonden (niet locatie-)
- Veiligheid: farmacovigilantie (rapportage van bijwerkingen, voor en ná registratie)





Medicine development







National Institute for Public Health
and the Environment
Ministry of Health, Welfare and Sport



Inhoud

1. Introductie
2. Vaccintypes
3. Cold chain
4. GDP-aspecten van vaccinbeheer
5. Validatie

Titel | 30-05-2018



Wat is 'cold chain'?



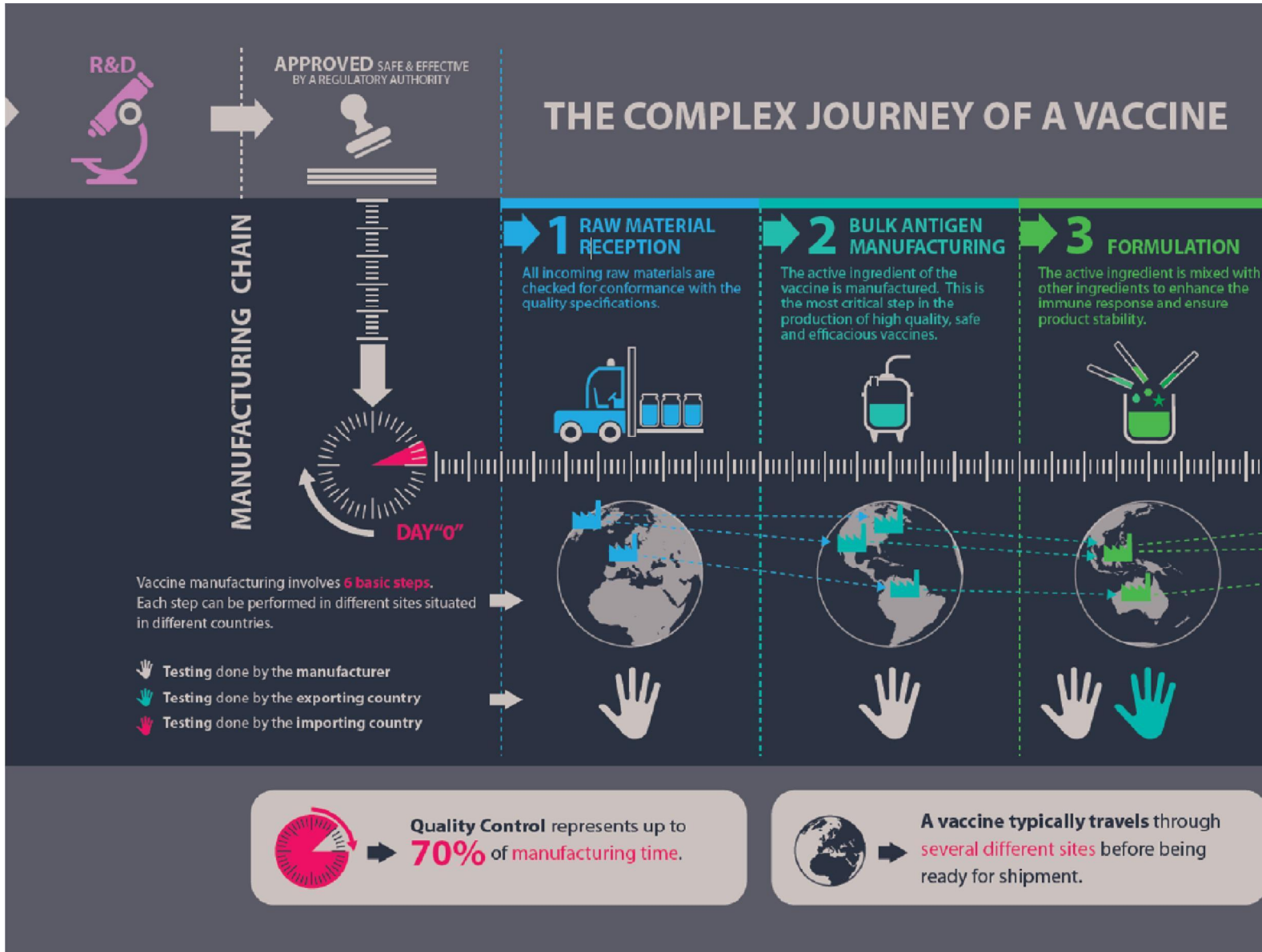
Cold chain:

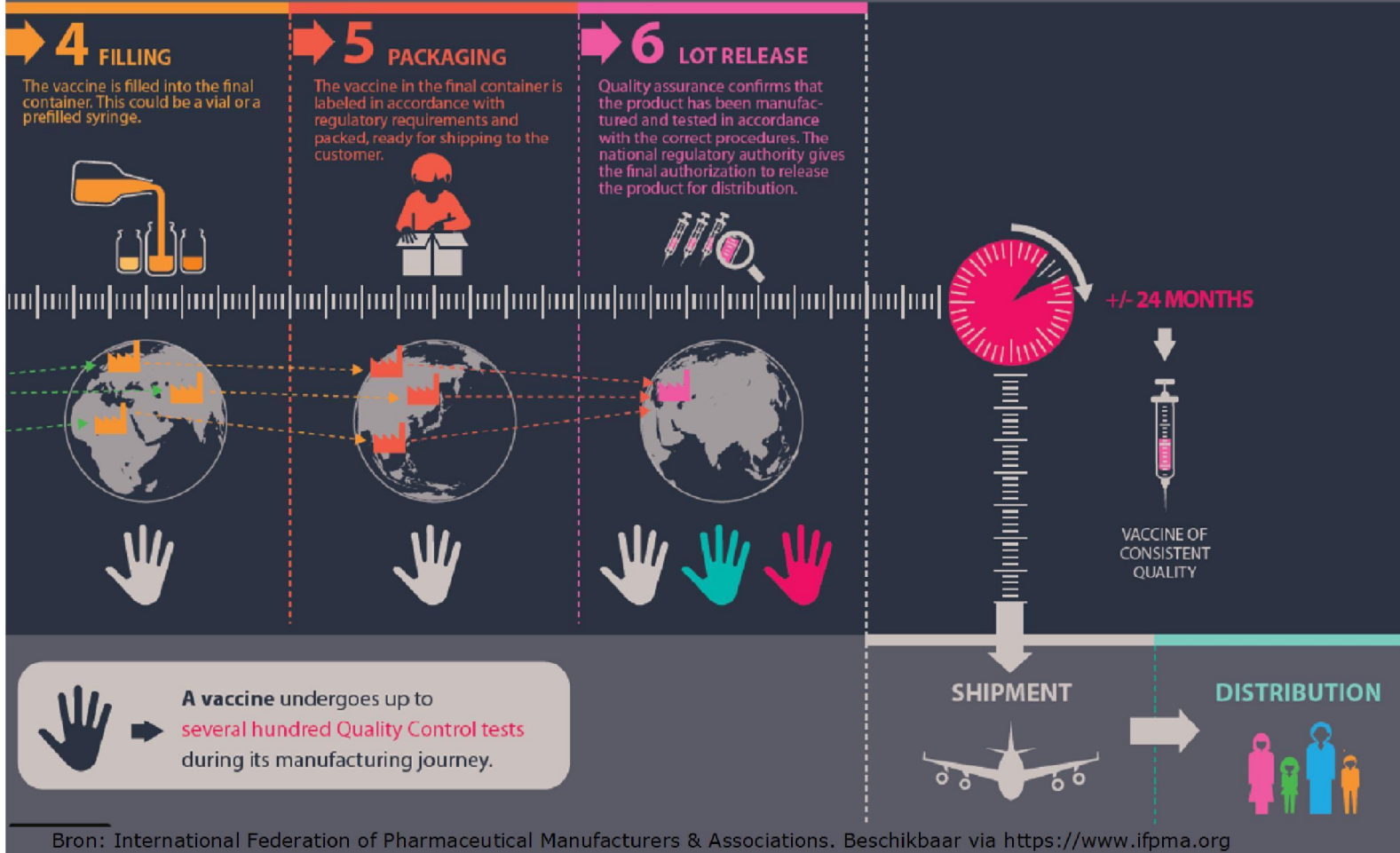
Het handhaven van de temperatuur in de volledige l



Temperatuurdefinities

Kamertemperatuur	15-25 °C
Koel	2-8 °C
Vries (Low, LT)	-20 °C
Ultravries (Ultralow, ULT)	-70/-80 °C





Bron: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations. Beschikbaar via <https://www.ifpma.org>



Te koud...

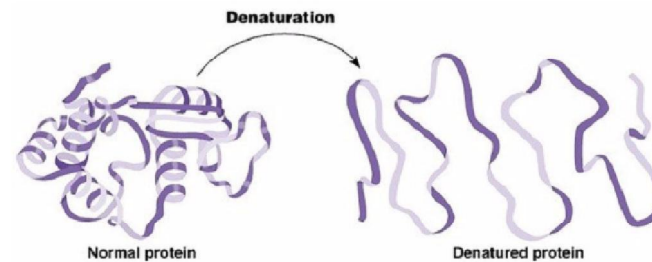


- Na **bevriezing** is het vaccin **niet** meer werkzaam
- Uitzonderingen: gevriesdroogde vaccins & mRNA vaccins
- Verbreken van de verbinding tussen antigeen en adjuvans
- Zeldzame gevallen: oplosvloeistof kan niet tegen bevriezing
- Glas van spuit of vial kan (haar)scheurtjes krijgen



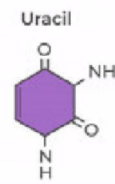
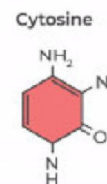
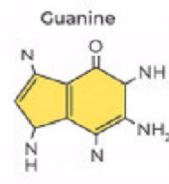
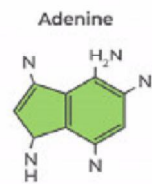
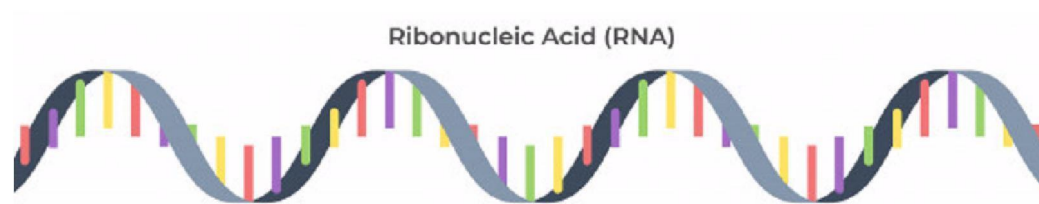
Te warm...

- Eiwitstructuur van antigeen gaat kapot
- Hierdoor blijft minder antigeen achter
- Vitaliteit en immuniserend vermogen van de verzwakte ziektekiemen nemen af > minder goede immuunrespons
- Beschermende werking wordt minder tot volledig afwezig





mRNA?



Zover we nu weten een van de meest instabiele geneesmiddelen/vaccins ooit...



mRNA-vaccin stabiliteit...?

"We conclude that *systematic approaches to identify* the key physicochemical *degradation mechanism(s)* of formulated mRNA vaccine candidates *are currently lacking*. Rational design of optimally stabilized mRNA vaccine formulations during storage, transport, and administration at refrigerated or ambient temperatures should thus have top priority in the pharmaceutical development community"

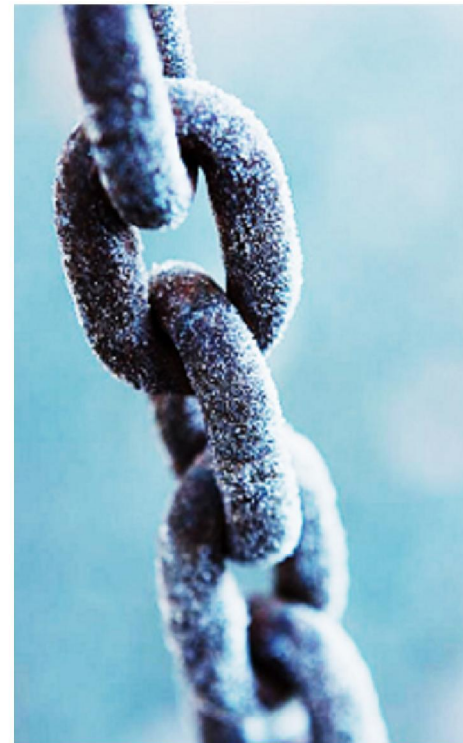
Crommelin et al.

J Pharm Sci 2020 Dec 13;S0022-3549(20)30785-1



Cold Chain

- **Actieve koeling**
 - De koelcapaciteit is continue en constant en wordt actief aangestuurd
 - Koelkast/vriezer, koelcel, koelbox met motortje
- **Passieve koeling**
 - De koelcapaciteit is initieel aanwezig en neemt in de loop van de tijd af
 - Koelbox met koelelementen, transportbox voor luchtvracht





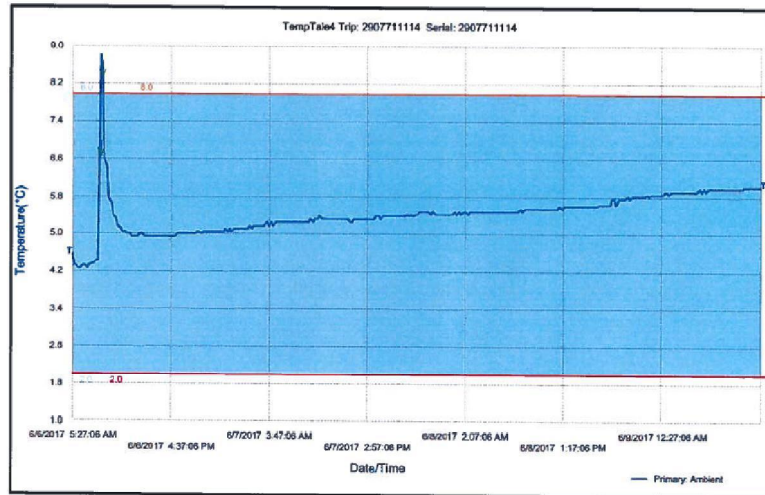
Cold chain van fabriek tot patiënt!



Hoogste risico's: overdracht tussen opslag- en transportmiddelen!

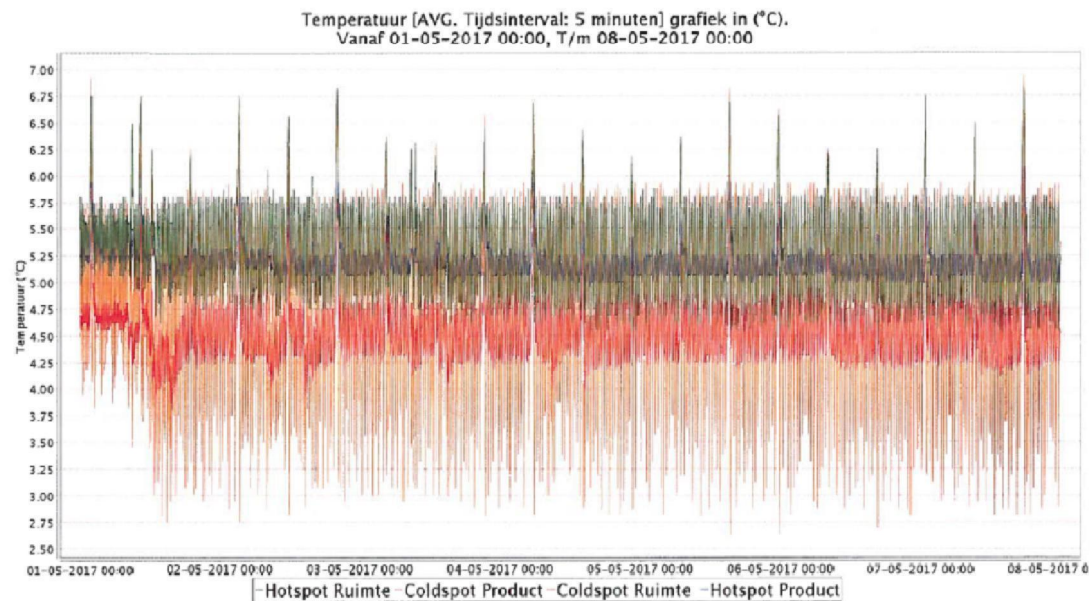


Transportcontrole fabrikant/groothandel





Temperatuurmonitoring



Verschil tussen ruimte-temperatuur en producttemperatuur!



Temperatuur excursie / cold chain incident

- Product blootgesteld aan temperatuur buiten normale opslagcondities
- Voorbeelden:
 - Als cold chain product op de balie van een apotheek blijft staan gedurende langere tijd
 - Een transport van cold chain (koel)product komt buiten de grenzen van 2-8 °C tijdens het transport
 - Stroomuitval / airconditioning valt uit in de opslagruimte
 - Kamertemperatuurproduct wordt per abuis in de koelkast of vriezer geplaatst



Houdbaarheidsonderzoek

- International Council for Harmonisation
- ICH Q1A(R2)
- Minimaal 3 batches zoals ook bedoeld voor marketing
- *Drug products intended for storage in refrigerator:*

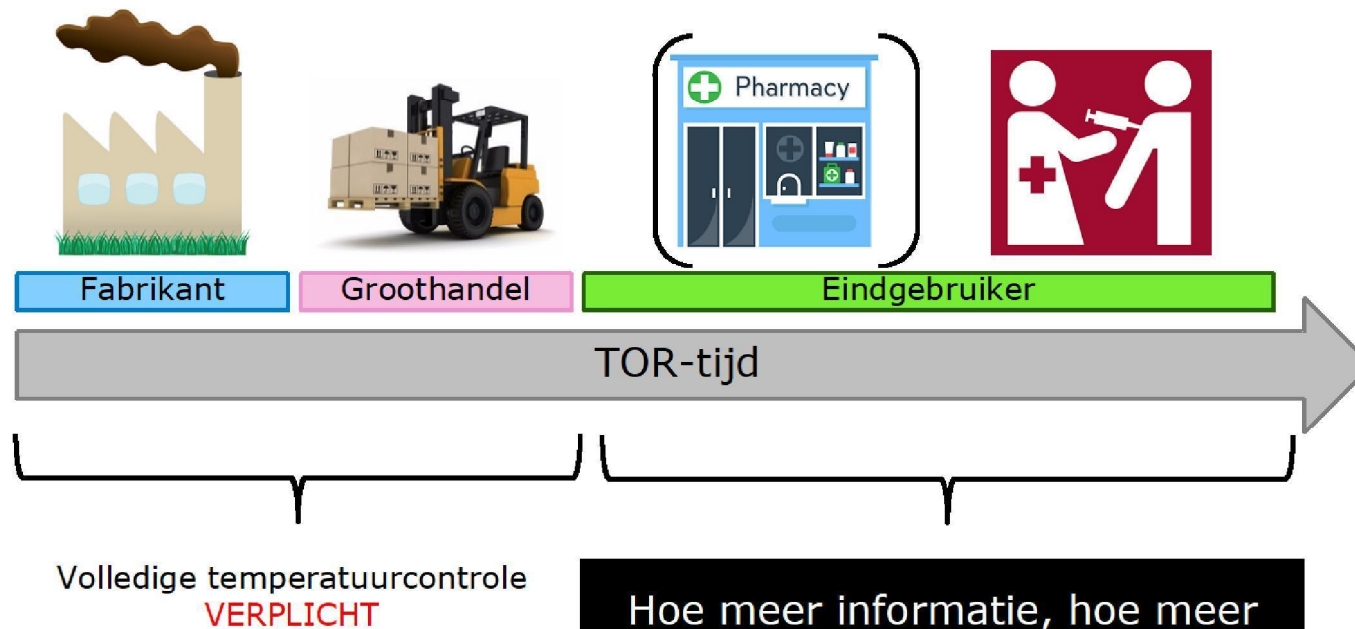
Study	Storage condition	Minimum time period covered by data at submission
Long term	5°C ± 3°C	12 months
Accelerated	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH	6 months

Bron: International Council for Harmonisation. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2). Beschikbaar via http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2__Guideline.pdf



TOR-tijd

Time Out of Refrigeration





Tabellen bewaring

Temperatuur (°C) ▶ ▼ Duur	< 0	0-2	2- 8	8-25	25-37
< xx uur	A	C	D	C	A
xx - yy uur	A	C	D	C	A
yy – zz uur	A	C	D	B	A
> zz uur	A	C	D	A	A

- A: niet gebruiken
- B: zo spoedig mogelijk gebruiken, in de tussentijd bewaren bij de juiste temperatuur
- C: kan gebruikt worden, neem maatregelen om herhaling te voorkomen, verbeter koelkastinstelling
- D: dit is de aanbevolen opslagtemperatuur



Pfizer...

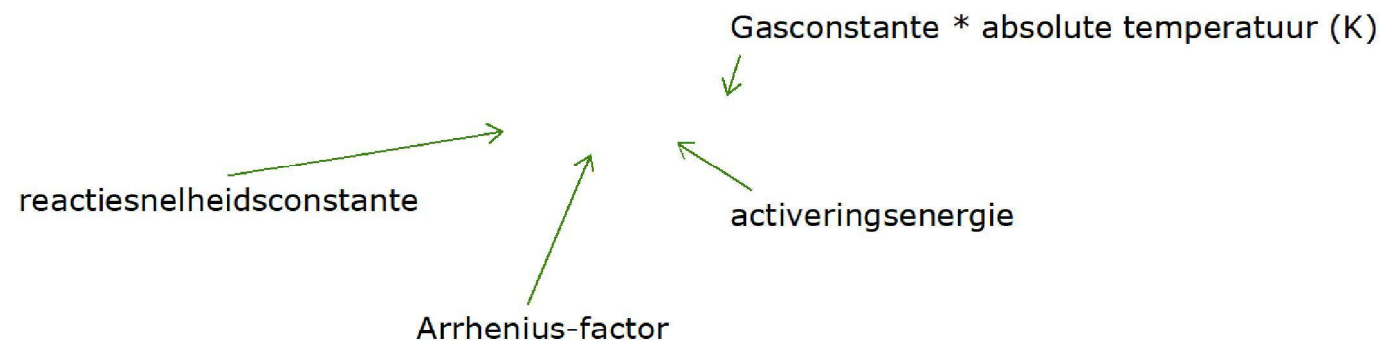
Temperatuur (°C) ▶ ▼ Duur	< -90	-90 to -60	>-60
< 24 uur	Vraag Pfizer	Normale opslag	Vraag Pfizer
24 - 48 uur	Vraag Pfizer	Normale opslag	Vraag Pfizer
48 - 72 uur	Vraag Pfizer	Normale opslag	Vraag Pfizer
> 72 uur	Vraag Pfizer	Normale opslag	Vraag Pfizer



Advies over incidenten kost kostbare tijd!

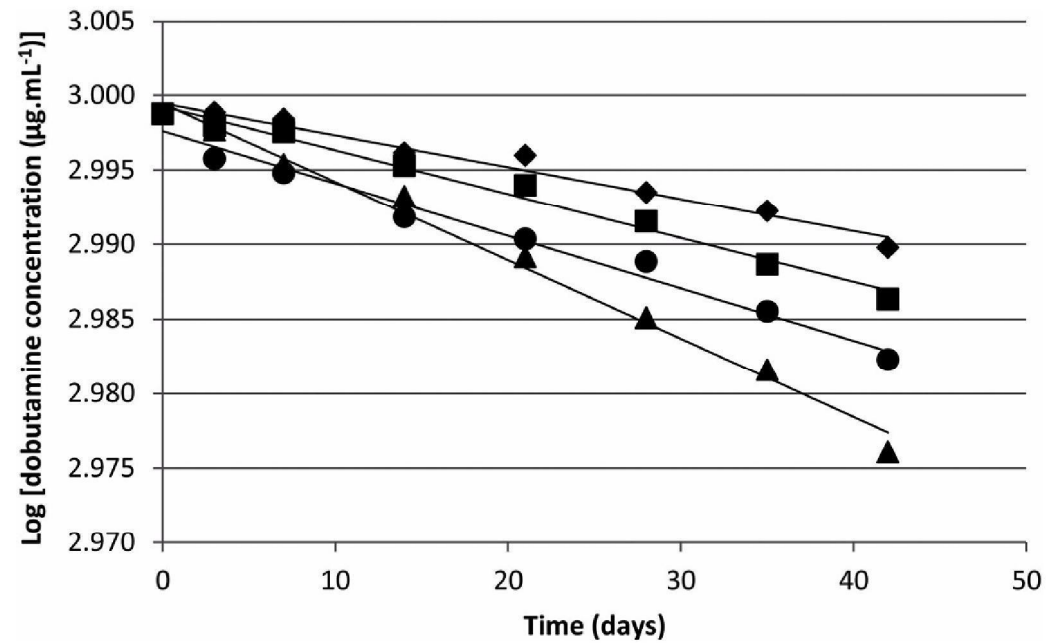


Arrhenius-vergelijking





Arrhenius plot



Source: [5.1.2e](#) et al. Stability of dobutamine 500 mg in 50 ml syringes prepared using a Central Intravenous Additive Service. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice* 2012;19:52-56.



Wat concluderen we uit Arrhenius?

- Kortdurende temperatuur- overschrijding is vaak geen reden tot paniek.
- Praktisch:
 - Vaccin mag 1 jaar bij 8 °C
 - > Is 2 uur bij 9 °C een probleem?
 - Vaccin mag 24u bij 20 °C
 - > Is 23 uur bij 21 °C een probleem?
- Let op:
 - Te makkelijke interpretatie
 - Geen data bekend




Wat **NIET** te doen in geval van een CCI

- Redeneer altijd eerst vanuit kwaliteitsoogpunt, alleen als het niet anders kan vanuit perspectief individu
- Pas op met vergelijking ander product, of zelfs andere batch
- Product zondermeer blijven gebruiken
- Nieuw product aanschaffen zonder CCI oorzaak te achterhalen



Wat te doen in geval van een CCI

- Hou de koelkast/box/vriezer gesloten
- Product apart zetten (quarantaine), labelen
- Volledige temperatuurdata verzamelen, begin- en eindtijd, oorzaak, snelheid van opwarmen
- Kans geweest op bevriezing?
- Hebben de vaccins een eerder incident doorgemaakt?
- Is het product in de tussentijd gebruikt? Onderzoek mogelijkheid hervaccinatie
- Expert advies 
- Voorkom herhaling
- Indien nodig, vaccin zorgvuldig vernietigen



TOR-sticker (Time Out of Refrigerator)

TOR
datum:
max. temp.:
aantal uren:
TOR volgnr.:

TOR
datum:
max. temp.:
aantal uren:
TOR volgnr.:

- Vaccin heeft incident doorgemaakt
- Voorrang geven bij gebruik
- Minder kans herhaling
- Beoordeling herhalingsincident



Focus op

- Hoogste risico's:
 - Overdracht/transfer
- Transport naar BESCAS
- Aankomst en ontvangst
- Opslag
- Lokaal transport
- Labelling en administratie



Koelkasteisen (1)

- De koelkast is een medicijnkoelkast:
 - Geen vriesvak
 - Geen opslag in de deur
- Minimale temperatuurrange van 2-8°C
- Temperatuur-distributie (verdeling) binnen in de koelkast met gesloten deur is maximaal ± 1 °C.
- Temperatuurinstelling met interval van 0,5 °C.
- Koelkast geeft alarm (visueel/audio/uitbel) bij
 - Stroomonderbreking
 - Temperatuur buiten de ingestelde range



Koelkasteisen (2)

- Bij stroomonderbreking blijft de temperatuur minimaal 1 uur tussen 2-8 °C bij gesloten deur en kamertemperatuur tot 30 °C
- Continue temperatuurlogging via koelkast of losse logger
 - NB. Min/max thermometer en alleen real-time temperatuur is achterhaald!
- Koelkast of ruimte kan op slot
- Gekalibreerde temperatuurlogging, gevalideerd alarm

Bron: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/rvp-richtlijn-vaccinbeheer>



Beheer van vaccin

- Koelbox:
 - Zoveel mogelijk: actief gekoeld
 - Actieve koeling: aansluitbaar op 12V (auto) 110/220V (locatie)
- Huisbezoek:
 - Bij slechts 1 bezoek: passieve koeling is toegestaan
 - >1 bezoek: alleen actieve koeling is toegestaan



Gebruik van koelboxen

- Hoe vervoer je een koelbox?
 - Direct zonlicht zoveel mogelijk voorkomen
 - Niet in achterbak pick-up truck
 - Nooit koelbox in auto achterlaten!
 - Alleen auto's met airconditioning
- Koelelementen
 - Pre-cooling gedurende bepaalde tijd (minimal paar uur!!)
 - Ontdooiende elementen > condenswater > natte doosjes
 - Geen direct contact tussen koelelement en vaccin



National Institute for Public Health
and the Environment
Ministry of Health, Welfare and Sport



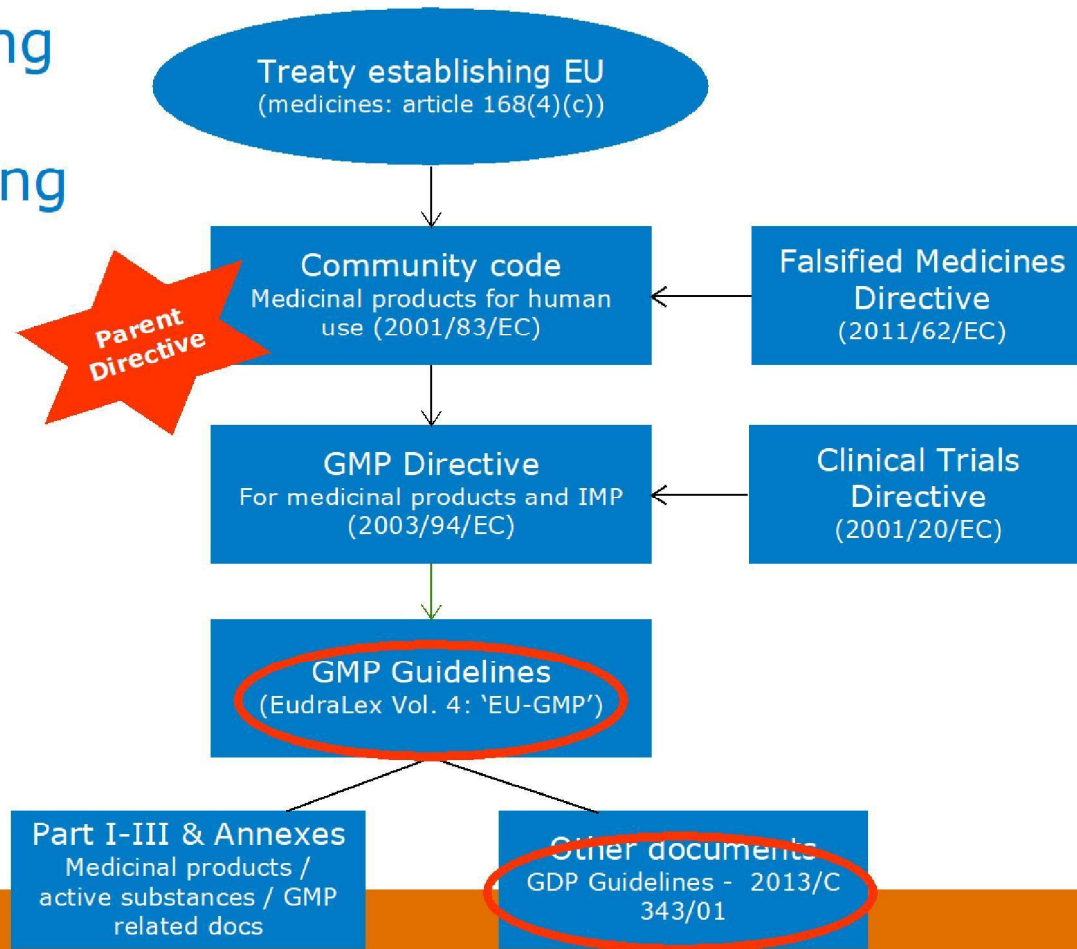
Inhoud

1. Introductie
2. Vaccintypes
3. Cold chain
4. GDP-aspecten van vaccinbeheer
5. Validatie

Titel | 30-05-2018



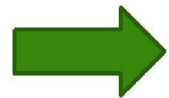
Bewaring
VS
wetgeving





Personeel

- Gekwalificeerd
- Initieel en continue getraind
- Vastgelegde taken en verantwoordelijkheden
- Vastgelegde kwalificaties (trainingen, leeslijsten)

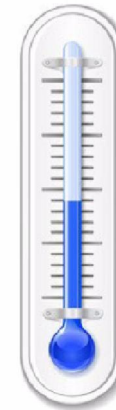
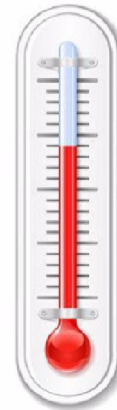


Aangewezen
persoon voor vaccin
ontvangst en beheer





Faciliteiten en materialen





Schoonmaak

- Gebouwen en apparatuur: schoon, vrij van stof en afval
- Schoonmaak-procedure, instructies en records
- Toereikend materiaal en schoonmaakmiddelen (welke zijn geschikt?)





Documentatie

- Documentatie system aanwezig
 - Bijhouden van records
 - Traceability / registratie
 - Versiebeheer
 - Toegankelijk voor relevante medewerkers
- Documenten
 - Ondubbelzinnige inhoud
 - Periodieke herziening



Good Documentation Practice

- Gebruik onuitwisbare inkt voor handgeschreven zaken
- **NOOIT** typ-ex vloeistof of tape
- Veranderingen / fouten: originele tekst moet leesbaar blijven (één ~~doorhaling~~), corrigeren, reden, dateren & paraferen
- Dateren en paraferen van tekst
- **NOOIT** antidateren
- Lege velden doorstrepen of 'NVT'
- Paginanummering ("X van Y")
- Identificeren van bijlagen
- Geen post-its

"If it is not written, it is not done"



Dagelijkse handelingen

- Identiteit bewaren van producten gedurende volledige proces
- Leverancier- en klantkwalificatie
- Ontvangst geneesmiddel
 - Getraind personeel
 - Producten afkomstig van goedgekeurde leverancier
 - Producten niet (zichtbaar) beschadigd
 - Temperatuurcontrole!
 - Geen verdenking op vervalsing
 - Volledige documentatie
 - Producten in **quarantaine** totdat controles zijn afgerond



Opslag & distributie

- Correcte opslag en distributie
- Statusaanduiding: vrije voorraad, quarantaine, vernietiging
- FEFO: First Expired, First Out (NIET: FIFO)
- Voorkom spillage, schade, contaminatie en verwisseling
- Geen opslag op de vloer
- Bescherming tegen licht, temperatuur (cold chain), vocht, etc.
- Onderzoek voorraadverschillen



Recall

- Wees voorbereid op ieder moment voor een recall!
- Volledige traceerbaarheid is nodig
- Verschillende niveaus: groothandelniveau, clientniveau ('apotheekniveau'), patiëntniveau
- Onmiddellijk starten en uitvoeren
- Volg instructies van autoriteiten > RIVM
- Documenteer alle uitgevoerde handelingen



National Institute for Public Health
and the Environment
Ministry of Health, Welfare and Sport



Inhoud

1. Introductie
2. Vaccintypes
3. Cold chain
4. GDP-aspecten van vaccinbeheer
5. Validatie

Titel | 30-05-2018



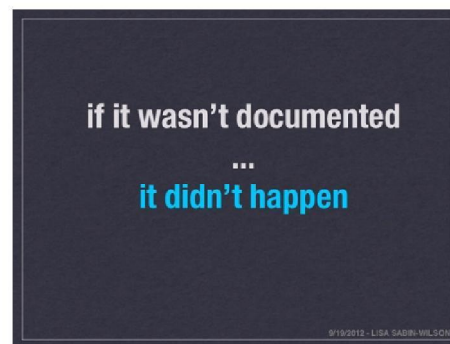
Wat is validatie?



Wat is validatie?

Gedocumenteerd aantonen dat een systeem doet wat deze moet doen.

Want: Als het niet gedocumenteerd is, is het niet gebeurd!



Specifiek voor farma: vooral voor productie **en andere gerelateerde processen** die de productkwaliteit en/ of patiëntveiligheid kunnen beïnvloeden.



Definities (1)

- Validatie
 - het proces waarbij **gedocumenteerd bewijs** wordt verkregen dat een hoge mate van zekerheid biedt dat het **specifieke proces** consequent een **product oplevert dat voldoet aan** de vooraf bepaalde **specificaties** en kwaliteitskenmerken
- **Verificatie**: de vergelijking van resultaten tegen specificaties



Definities (2)

- **Kwalificatie:**
 - De handeling van het **plannen, uitvoeren en vastleggen van de resultaten van tests** die worden uitgevoerd op apparatuur om de capaciteit te bevestigen en om **aan te tonen** dat deze routinematig zal **presteren zoals bedoeld** gebruik en tegen vooraf gedefinieerde specificatie of acceptatiecriteria die worden vermeld in de documentatie.
- Dus: verificatie doe je tijdens de kwalificatie en de validatie.

Bron: pharmaceuticalupdates.com



Definities (3)

- Kalibratie: Verhouding bepalen tussen de **aangegeven waarden** en de daarmee overeenkomstige **referentiewaarden**.
- Alle **instrumenten** die worden gebruikt om **gegevens** of resultaten te genereren
→ **temperatuurloggers**
- Periodiek **herhalen!**





Valideren vs kalibreren

Valideren

- Appartuur (koelkast, koelbox)
- Software
- Processen

Kalibreren

- Meetapparatuur
- Sensoren



Definities

- **Installatiekwalificatie (IQ):** gedocumenteerde verificatie dat de apparatuur of systemen, zoals geïnstalleerd of gewijzigd, voldoen aan het goedgekeurde ontwerp, de aanbevelingen van de fabrikant en / of gebruikersvereisten.
- **Operationele kwalificatie (OQ):** gedocumenteerde verificatie dat de apparatuur of systemen, zoals geïnstalleerd of aangepast, presteren zoals bedoeld gedurende het verwachte operationele bereik.
- **Prestatiekwalificatie (PQ):** gedocumenteerde verificatie dat de apparatuur en aangesloten systemen, zoals met elkaar verbonden, effectief en reproduceerbaar kunnen presteren op basis van de goedgekeurde procesmethode en specificaties.



Kwalificatie apparatuur

Praktisch: wat te testen in een verificatie-/ kwalificatieprotocol van een koelcel:

- Aanwezigheid kalibratiecertificaten loggers;
- Technische gegevens installatie correct;
- Stroomtoevoer + backup aanwezig;
- Logboek aanwezig;
- Mapping correct uitgevoerd;
- Locaties loggers op juiste plaats;
- Aanwezigheid servicecontracten;
- Alarmering temp monitoring juist ingesteld en werkend;
- Beheerprocedures aanwezig: periodieke verificatie, onderhoud, toegangsbeveiliging etc.

Bron: GMP Annex 15, Eudralex Volume 4 / ISPE GAMP Commissioning and Qualification



PQ: Mapping

- Temperatuurverschillen in de koelkast
- Temperatuurverschillen over langere tijd (24u)
- Snel genoeg weer koel na stroomuitval en open deur

