

Wat is batch release van geneesmiddelen door de overheid?

Voordat een partij vaccin of bloedproduct voor gebruik wordt vrijgegeven moet deze uitgebreid worden getest, niet alleen door de fabrikant maar ook door een onafhankelijk nationaal controlelaboratorium (Official Medicines Control Laboratory, OMCL). In Nederland is het OMCL onderdeel van het RIVM.

Het RIVM gaat aan de hand van productie- en controleprotocollen na of de fabrikant de partij heeft geproduceerd volgens de eisen die zijn vastgelegd in het registratiedossier en in de Europese Farmacopee. Daarnaast worden monsters van de betreffende partij in een onafhankelijk laboratoriumonderzoek gecontroleerd op hun kwaliteit. Doel van batch release is het extra waarborgen van de kwaliteit en veiligheid van partijen.

Een partij vaccin of bloedproduct mag pas op de markt komen als alle controles door de fabrikant en het OMCL zijn uitgevoerd en als de resultaten voldoen. Het RIVM verstrekt dan een batch releasecertificaat aan de fabrikant. Dit certificaat is geldig voor de gehele Europese Unie.

Waarom is batch release door de overheid noodzakelijk?

Net zoals bij andere geneesmiddelen is het essentieel dat partijen vaccins en bloedproducten consistent worden geproduceerd. Voor vaccins en bloedproducten is productconsistentie echter moeilijker te bereiken en te borgen dan bij chemische geneesmiddelen. Dit komt omdat zowel het uitgangsmateriaal (cellen, virussen, plasma) als het productieproces (fermentatie, fractionering) biologisch van aard zijn, en daardoor variabel zijn. Ook zijn de benodigde testen om het product te controleren complex en vertonen zij een grote variatie. Hierdoor bestaat de kans dat een partij afwijkingen vertoont, zoals een verminderde werkzaamheid of contaminatie met virussen, bacteriën of toxines.

Komt een ondeugdelijke partij op de markt, dan kunnen de gevolgen groot zijn, zowel voor het individu als voor de volksgezondheid. Voor vaccins zijn kwaliteit en veiligheid belangrijk omdat ze gebruikt worden voor het rijksvaccinatieprogramma.

Een onafhankelijke controle van elke geproduceerde partij vaccin en bloedproducten is daarom wettelijk verplicht gesteld in de Regeling Geneesmiddelenwet.

Welke geneesmiddelen vallen onder batch release door de overheid?

Batch release van geneesmiddelen door een OMCL is in Nederland verplicht voor vaccins en lang houdbare bloedproducten.

Een vaccin is een middel dat bij een persoon (of dier) een immuunrespons opwekt met als doel hierdoor bescherming te bieden tegen de daadwerkelijke infectie. Ze kunnen worden onderverdeeld in virale en bacteriële vaccins. Voorbeelden van virale vaccins zijn het BMR-vaccin tegen bof, mazelen en rubella (rodehond) en het humaan-papillomavirusvaccin (HPV-

vaccin) tegen baarmoederhalskanker. Voorbeelden van bacteriële vaccins zijn vaccins tegen difterie, tetanus en kinkhoest.

Lang houdbare bloedproducten worden op industriële schaal bereid uit samengestelde “pools” van individuele bloed- of bloedplasmadonaties (plasmaferesedonaties). Door middel van verschillende isolatietechnieken worden gezuiverde, lang houdbare plasmaproducten verkregen, zoals stollingsfactoren (bijvoorbeeld Factor VIII, Factor IX), immunoglobulinen en albumine.

Wie voert de batch release uit binnen het RIVM?

Binnen het RIVM wordt de batch release uitgevoerd bij het Centrum Gezondheidsbescherming. Als OMCL voor biologische geneesmiddelen maakt dit centrum onderdeel uit van het Europese OMCL-netwerk. Per jaar worden gemiddeld 250 partijen vaccins en 150 partijen bloedproducten gecontroleerd. Hiertoe beschikt het RIVM over een goed geoutilleerd laboratorium, dat geaccrediteerd is volgens ISO/IEC 17025.

Welke controles worden bij batch release uitgevoerd door het RIVM?

Voor de batch release van een partij werkt het RIVM volgens procedures die Europees zijn vastgesteld. Het RIVM evalueert de productie- en controleprotocollen van iedere aangeboden partij en gaat na of de partij is geproduceerd volgens de specificaties van het registratiedossier en van de Europese Farmacopee. Daarnaast worden monsters van de betreffende partij in een onafhankelijk laboratoriumonderzoek gecontroleerd op hun kwaliteit. Niet alle testen die de fabrikant uitvoert worden herhaald. Het RIVM voert slechts testen uit waarover consensus binnen het OMCL netwerk bestaat dat een tweede onafhankelijke controle zinvol is en een additionele waarde heeft. In de praktijk zijn dit vooral biologische testen op identiteit, werkzaamheid (potency) en veiligheid. Voorbeelden hiervan zijn het aantal levende virussen in het BMR-vaccin of het testen van het uitgangsmateriaal (plasmapools) gebruikt voor de productie van bloedproducten op de afwezigheid van veroorzakers van bloedoverdraagbare infectieziekten, zoals AIDS, hepatitis B en hepatitis C.

Om tussen de lidstaten van de EU de resultaten controleerbaar, vergelijkbaar en uitwisselbaar te maken wordt er getest volgens Europese afspraken. In richtsnoeren is per product vastgesteld hoe een vaccin of bloedproduct gecontroleerd dient te worden. De testmethoden staan beschreven in de Europese Farmacopee of in het registratiedossier van het betreffende product.

Procedure voor batch release in het kort

1. De fabrikant neemt contact op met het RIVM en geeft aan een Europees batch releasecertificaat voor een partij nodig te hebben.
2. Van de geproduceerde partij moeten door de fabrikant monsters worden aangeleverd die representatief zijn voor de partij en een samenvatting van de productie- en controleprotocollen. Om de benodigde analysetijd te verkorten,

worden de monsters doorgaans aangeleverd voordat de keuring van de partij door de fabrikant is afgerond. Het RIVM rekent een wettelijk vastgesteld tarief voor het uitvoeren van de controles.

3. Het RIVM controleert het productieprotocol en de door de fabrikant uitgevoerde controletesten en gaat na of de partij is geproduceerd volgens de specificaties van het registratiedossier en van de Europese Farmacopee.
4. Het RIVM voert de benodigde batch releasetesten uit op de door de fabrikant ingezonden monsters. Iedere partij wordt getest volgens Europese richtsnoeren. Het onderzoek dient binnen 60 dagen te zijn afgerond.
5. Als het resultaat van de controles voldoet aan de eisen geeft het RIVM een Europees batch releasecertificaat voor de betreffende partij af. Als een partij niet voldoet aan de eisen en wordt afgekeurd mag zij niet op de Europese markt worden gebracht. Alle aangesloten OMCL-leden worden hiervan onmiddellijk op de hoogte gesteld.

Een uitgebreide beschrijving van de procedure is te vinden in het Engelstalige document "Official Control Authority Batch Release (OCABR) Procedure" of bij navraag via OCABR@rivm.nl.

Europees netwerk

Tot begin jaren negentig werd de batch release van partijen vooral nationaal uitgevoerd, waardoor een partij die bestemd was voor meerdere EU-lidstaten door meerdere OMCLs werd getest. Met de komst van nieuwe Europese richtlijnen is hier een einde aan gekomen. Wettelijk is vastgelegd dat als een partij is vrijgegeven door een andere lidstaat, deze batch release erkend dient te worden. Hierdoor wordt voorkomen dat een partij door meerdere lidstaten wordt getest. Dit levert een aanzienlijke besparing op van kosten en tijd voor zowel overheden als fabrikanten.

Om vertrouwen in elkaars batch releaseresultaten te verkrijgen is binnen de Europese Unie het Official Control Authority Batch Release (OCABR) netwerk opgericht. Dit netwerk omvat alle EU-lidstaten, Noorwegen, IJsland en Zwitserland. Het netwerk wordt gecoördineerd door de European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) van de Raad van Europa. Binnen het netwerk zijn procedures overeengekomen om tot een geharmoniseerde werkwijze te komen.

Een fabrikant kan zijn producten in principe aan ieder OMCL in de Europese Unie voor batch release aanbieden. Alle aangesloten overheden werken volgens de Europese richtlijn en erkennen de op grond daarvan verstrekte batch releasecertificaten. De testresultaten worden op vertrouwelijke basis onderling uitgewisseld.

Door de transparante procedures en de wederzijdse erkenning van elkaars batch releasecertificaten wordt het Europese systeem door de WHO als een voorbeeld gezien voor de rest van de wereld.

Europese procedures en richtlijnen zijn te downloaden via de website van de EDQM.