Haalbaarheid repack Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2) vaccin

DVP, 21 dec 2020 – Concept 0.3

Context

Het European Medicines Agency heeft op 21 december 2020 een positief advies voor marktoelating gegeven voor het Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2) vaccin dat de handelsnaam **Comirnaty** heeft. Hierbij is een SmPC gepubliceerd op de EMA-website.[1]

De goedgekeurde houdbaarheidstermijn is 6 maanden bij -90°C tot -60°C van een gesloten vial en van 5 dagen (120 uur) bij 2-8°C na ontdooien op basis van de overgelegde data. Het vaccin kan 2 uur bij kamertemperatuur tot 30°C worden bewaard vlak voor toedienen. Na oplossen in zoutoplossing is het opgeloste vaccin 6 uur stabiel bij 2°C-30°C. Het opgeloste vaccin moet vanwege microbiologische overwegingen echter onmiddellijk gebruikt worden. Indien dit niet gelijk gebeurt, is dat op eigen risico.

Comirnaty is een zeer instabiel vaccin met ongebruikelijk korte houdbaarheidstermijnen. Gezien de labiliteit van het product zal extrapolatie van de houdbaarheidstermijn bij -90°C tot -60°C naar bijvoorbeeld een jaar waarschijnlijk nog niet mogelijk zijn geweest. Mogelijk dat de houdbaarheidstermijn van de -90°C tot -60°C periode kan worden verlengd als meer stabiliteitsdata beschikbaar komen: de real time stabiliteitsstudies zullen op dit moment nog geen data voor een langere periode hebben gegenereerd omdat het vaccin nog maar net ontwikkeld is. De houdbaarheid van het ontdooide vaccin zal mogelijk al maximaal zijn. De cold chain tijdens transport wordt door Pfizer bewaakt middels transport in speciaal voor dit product ontworpen ultra-diepvriesboxen met ingebouwde GPS en temperatuurmeting (Pfizer thermal shipper). De temperatuur kan op afstand worden gemonitord door Pfizer. De Pfizer thermal shipper kan tot 5 trays met ieder 195 vials multidose vaccin bevatten.

Uit de Summary of Product Characteristics (SmPC) van het EMA blijkt:[1]

- Tijdens de opslag bij -80- tot -60°C moet het product afgeschermd worden tegen licht door bewaren in de originele verpakking.
- Handelingen met de ontdooide vials mogen bij daglicht worden uitgevoerd, maar de vials mogen niet blootgesteld worden aan direct zonlicht of UV licht.
- Eenmaal ontdooid kan het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.
- Gesloten trays met195 vials mogen tijdelijk uit de vriezer (< -60 °C) gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur (< 25 °C) zijn om overzetten naar andere ulta-lage temperatuur opslag mogelijk te maken. Wanneer de trays vervolgens na hooguit 5 minuten kamertemperatuur weer in de vriezer (< -60 °C) worden opgeslagen moeten ze daar tenminste 2 uur blijven voordat ze weer uit de vriezer worden genomen.
- Wanneer het vaccin ontdooit of gebruikt kan worden:
- Een geopende tray of een tray met minder dan 195 vials kan uit de vriezer (< -60 °C) gedurende 3 minuten bij kamertemperatuur (< 25 °C) zijn om vials uit de tray te halen of om de tray naar andere ulta-lage temperatuur opslag over te zetten. Wanneer de trays vervolgens na hooguit 5 minuten kamertemperatuur weer in de vriezer (< -60 °C) worden opgeslagen moeten ze daar tenminste 2 uur blijven voordat ze weer uit de vriezer worden genomen.

In de EU is alleen de tray met 195 vials à 5 doses geregistreerd. In de USA wordt in de markttoelating ook gesproken over een doos met 25 vials à 5 doses.[2] De registratie en levering van de kleine verpakkingseenheid zou volgens een mededeling van Pfizer in kwartaal 2 van 2021 waarschijnlijk in Europa plaatsvinden.

De vaccinatiestrategie in Nederland richt zich er op om eerst de meest kwetsbare groepen te vaccineren, met als 1e prioriteit verpleeghuisbewoners en mensen met een verstandelijke beperking wonend in instellingen, en de daarbij betrokken zorgmedewerkers.[4] De grootverpakking van het Pfizer vaccin (975 doses per doos) past niet bij de kleinschaligheid van deze locaties waar gevaccineerd moet worden.

De vraag is, of het voor een tijdelijke periode mogelijk is om het vaccin van Pfizer om te pakken naar kleinere verpakkingen, zodat deze vaccins beter ingezet kunnen worden op kleinschalige vaccinatielocaties.

Algemene overwegingen bij repack
Pfizer raadt herverdeling en transport (redistribution) van het vaccin vanuit de oorspronkelijke verpakking in de Pfizer thermal shipper als onderdeel van de reguliere vaccinatiehandelingen af vanwege het risico voor het vaccin. Daarom stelt Pfizer dat herverdeling en transport vanuit de oorspronkelijke verpakking **altijd** op eigen risico en onder eigen verantwoordelijkheid van de herverdelende organisatie is.[3] **Het RIVM moet goed nagaan of dit juridisch betekent dat de productaansprakelijkheid bij herverdeling en transport over gaat op het RIVM.**

Pfizer geeft aan dat voor vervoer bij ULT freezer temperatuur (-90 tot -60°) alleen een gesloten complete tray van 195 vials in aanmerking komt, maar buiten de Pfizer thermal shipper op eigen risico en onder eigen verantwoordelijkheid [3]. Individuele vials of volle ontdooide trays kunnen eventueel op eigen risico en onder eigen verantwoordelijkheid bij 2-8°C naar een Point of Use (POU). In de SmPC wordt aangegeven dat vials uit de tray gehaald kunnen worden voor ontdooien en dat de tray weer terug de vriezer in kan.[1]

Ompakken is een strikt geprotocolleerd farmaceutische productiehandeling die valt onder Good Manufacturing Practice (GMP) voor geneesmiddelen voor humaan gebruik zoals vastgelegd in EU Directive 2003/94/EC. Vrijgifte gebeurt in 2 stappen: eerst door de QP van Movianto (als Contract Manufacturing Organization), daarna door de QP van RIVM. Ieder issue in de uitvoering van het protocol kan leiden tot vertraagde vrijgifte, en afhankelijk van de optie(s), vertraagde logistiek.

De periode waarin repack van het Pfizer vaccin noodzakelijk is in de tijd beperkt tot Q2 2021 of eerder als grote groepsvaccinaties van start gaan. Vanaf Q2 2021 zou Pfizer vaccin in kleinere verpakking kunnen leveren. Overigens is ook hier de vraag of bij vervoer van diepgevroren dan wel ontdooide kleinere verpakkingen de productaansprakelijkheid bij Pfizer dan wel RIVM ligt.

Uitvoeringsopties voor repack
Hieronder worden twee opties voor repack in Nederland beschreven.
- Optie 1: repack parallel aan of direct na ontdooiproces
- Optie 2: repack bij -80°C

Optie 1: repack parallel aan of direct na ontdooiproces

Proces bij optie 1:

- Frequentie: dagelijks (voorafgaand aan pick/pack)
- Een tray mag gedurende maximaal 3 minuten bij kamertemperatuur (<25°C) uit vriezer worden genomen om vials uit te nemen. De tray moet daarna minstens 2 uur in de vriezer (<60°C) blijven voordat deze weer uit de vriezer kan worden gehaald.
- Pick en pack proces voor die dag kan starten.
- Repack wordt uitgevoerd in een gekoelde ruimte bij logistiek dienstverlener, conform strikt protocol en binnen een maximum vastgestelde tijd (een tray mag maximaal 3 minuten buiten de vriezer om vials uit te nemen).
- Hoeveelheid nodig voor pick/pack wordt bij 2-8°C uit de tray genomen en in de kleinere verpakkingsvorm geplaatst. Indien dit binnen 3 minuten zou kunnen, kan eventueel bij kamertemperatuur (<25°C) worden omgepakt mits de nieuwe verpakking direct bij 2-8°C wordt opgeslagen.
- Vaccins worden administratief overgeboekt naar nieuwe verpakkingsvorm
- Repack wordt gecontroleerd en vrijgegeven door QP logistiek dienstverlener en QP RIVM

Blokkerende punten:

- Geen GMP ruimte bij 2-°C beschikbaar: De repack van ontdooid vaccin moet eigenlijk in een gekoelde ruimte plaatsvinden. Wanneer de repack noodgedwongen toch in een ambiente ruimte wordt uitgevoerd, moet de tijdsduur waarin het vaccin is blootgesteld aan 15-25°C worden geregistreerd [3]. Deze tijdsduur gaat namelijk af van de toegestane 2 uur bij kamertemperatuur [3].
- Ompakken en vervoer van ontdooide vials bij 2-8°C is volgens Pfizer voor eigen risico en onder eigen verantwoordelijkheid.[3] Het is belangrijk vast te stellen of hier de productaansprakelijkheid juridisch gezien overgaat naar het RIVM.

Knelpunten:

- Kwetsbaarheid van het logistieke proces: een hick-up in de repack processtappen leidt direct tot vertraging in de distributie en aanlevering aan uitvoerende partijen.
- Repack zal leiden tot kortere tijd waarbinnen het vaccin door de uitvoerende toegediend kan worden (in plaats van 3 tot 4 dagen wordt dat 2 tot 3 dagen)
- De farmaceutische verantwoordelijkheid van de repack ligt bij QP RIVM – is dat reëel in deze situatie?
- Als FMD van toepassing is, dan kan er geen code worden voorzien op de gerepackte verpakking.

- Randvoorwaarden:
  - Het RIVM moet waarschijnlijk de productaansprakelijkheid (kunnen) aanvaarden.
  - Dagelijkse beschikbaarheid gekoelde repack ruimte bij Movianto
  - Voldoende getrainde mensen voor uitvoering repack inclusief beoordeling, vrijgifte en omboekprocessen
  - Tijdige beschikbaarheid van materialen (verpakkingsmateriaal en etiketten met batchnummer en expiratiedatum)
  - Etiketten van een externe partij dienen ingekeurd te zijn vóór gebruik
  - Doorlooptijd voor implementatie: nog niet in te schatten

- Voordeel ten opzichte van optie 2:

- Pfizer geeft wel guidance voor repack van ontdooide vials, al blijft dit op eigen verantwoordelijkheid en op eigen risico. Mogelijk zal Pfizer de productverantwoordelijkheid voor iedere vorm van repack afwijzen (hoewel dit toch zal plaatsvinden in de meeste landen).

Optie 2: repack bij -80°C, op droogijs

Droogijs is de vaste vorm van koolstofdioxide of CO_2. Droogijs heeft een temperatuur van -79 graden Celsius en het wordt vooral gebruikt om te koelen. Contact met bijvoorbeeld de huid kan leiden tot blaren of zelfs brandwonden. De ruimte waarin droogijs wordt gebruikt moet voldoende geventileerd worden in verband met het ontstaan van gassen.

Proces bij optie 2:

- Frequentie: nog te bepalen (repack naar voorraad)
- De te repacken trays worden uit ultralow vriezer (<60°C)gehaald en op droogijs gezet zodat vaccin bevroren blijft.
- Repack wordt uitgevoerd in ambiente ruimte bij logistiek dienstverlener, conform strikt protocol.
- Een tray kan in zijn geheel worden herverpakt en vervoerd naar een andere locatie. Hoewel Pfizer dit niet aanmoedigt, is hiervoor wel enige guidance. De gebruikte thermal container moet wel aan de voorwaarden van Pfizer voldoen.
- De optie dat met behulp van een herverpak-gereedschap/hulpmiddel de vials uit de tray worden gehaald en in een nieuw doosje worden geplaatst lijkt gezien de registratievoorwaarden niet haalbaar (vanuit juridisch en GMP oogpunt). Een kleiner doosje zou op droogijs geplaatst moeten worden om temperatuur te borgen.
- Repack wordt gecontroleerd en product wordt teruggeplaatst in ultra low
- Repack wordt vrijgegeven door QP logistiek dienstverlener en QP RIVM
- Vaccins worden administratief overgeboekt naar nieuwe verpakkingsvorm

Blokkerende punten:

- Pfizer stelt in alle beschikbare documentatie tot nu toe dat alleen ongeopende trays in de opslagperiode bij -80°C vervoerd kunnen worden en dan ook nog op eigen risico en onder eigen verantwoordelijkheid. .[1, 3] Een vial kan alleen uit de tray worden verwijderd voor ontdooien of gebruik.
- Geen praktijktoets op haalbaarheid [hoe kunnen we dit punt]

Knelpunten:

- Droogijs is een chemisch product Proces moet volledig veilig zijn voor de personen die hieraan werken. Wat daar meer voor nodig is dan persoonlijke bescherming, moet nog duidelijk worden.
- Onduidelijk is of aansprakelijkheid van het product verschuift van de fabrikant naar RIVM bij vervoer van een tray in andere thermal containers dan de Pfizer thermal shipper .
- De repack is een productiestap, die onder GMP-condities en met een fabrikantenvergunning moet worden uitgevoerd. De farmaceutische verantwoordelijkheid berust bij QP RIVM – is dat reëel in deze situatie?
- Als FMD van toepassing is, dan kan er geen code worden voorzien op de gerepackte verpakking. Te bespreken met IGJ. Dit kan een blokkerend punt zijn.
- Doosjes en herverpakt-hulpmiddel moeten nog ontworpen en gevalideerd worden. Pfizer geeft aan dat de 'thermal container' moet zijn gemarkeerd met 'Dry Ice UN185'

- Mogelijk capaciteitsproblemen in ultralow afhankelijk van hoeveel ruimte de gerepackte verpakkingen innemen.
- Hulpmiddelen om te repacken bij -80 moeten nog ontwikkeld en gevalideerd worden.

Randvoorwaarden:

- RIVM moet de productverantwoordelijkheid (kunnen/willen) aanvaarden
- Beschikbaarheid repack ruimte bij Movianto
- Voldoende getrainde mensen voor uitvoering repack
- Tijdige beschikbaarheid van (verpakkings)materialen
- Het proces van repacken op droogijs dient gevalideerd te worden.
- Doorlooptijd voor implementatie: nog niet in te schatten

Conclusie:

- Optie 1 is haalbaar, al moet de productaansprakelijkheid bij een combinatie herverdelen en vervoer (redistribution) goed worden nagegaan. Optie 1 zou volgens de Guidance van Pfizer kunnen plaatsvinden, maar .Pfizer stelt in de guidance ook dat redistribution onder eigen verantwoordelijkheid en op eigen risico plaatsvindt.
- Optie 2 wijkt af van de de guidance van Pfizer, waarin herverdelen en vervoer bij -80°C niet als optie is benoemd. Herverdelen, opslag en vervoer bij -80°C wordt in de SmPC ook niet benoemd. De productaansprakelijkheid zal in dit geval waarschijnlijk naar het RIVM overgaan.

Referenties

1. EMA. *Comirnaty. Product Information as approved by the CHMP on 21 December 2020, pending endorsement by the European Commission*. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-product-information-approved-chmp-21-december-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf.
2. FDA. *ACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS ADMINISTERING VACCINE (VACCINATION PROVIDERS). EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF THE PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE TO PREVENT CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19)*. 2020 [cited 2020 21-12-2020]; Available from: https://www.fda.gov/media/144413/download.
3. Pfizer, *Redistribution Considerations for Pfizer & BioNTech's COVID-19 Vaccine CONFIDENTIAL*. 2020.
4. Gezondheidsraad, *Samenvatting Strategieën voor COVID-19-vaccinatie*. 2020, Gezondsheidsraad: Den Haag.