

## Reconstructie, logboek inhomogeniteit Covid19 vaccin AstraZeneca

### Maandag 01-02-2021

- 08.30 Protocollen worden beoordeeld door JvdB+MB+DdH. MIF is niet ingestuurd, houdbaarheidsdatum lijkt niet te kloppen en vraagtekens bij rapportage van steriliteitstesten.
- 18.30 Correcties en MIFs ingestuurd door AZ
- 19.40 Documentatie beoordeeld door MB+DdH+BV, vrijgegeven door BV, certificaten beveiligde door JvdB. Certificaten ingestuurd en OCABR en EMRN netwerken geïnformeerd

### Zondag 31.01-2021

- EV team staat hele dag klaar voor protocollen, maar deze worden uiteindelijk pas 22.30 ingestuurd.

### Zaterdag 30-01-2021

- Geïnformeerd door AZ: geen protocollen op zaterdag, mogelijk op zondag

### Vrijdag 29-01-2021

- 10.10 Notificatie door MB naar het OMCL netwerk gestuurd waarin aangegeven staat dat RIVM van plan is partijen vrij te geven die aan MAA en aanvullende EMA-eisen voldoen. Partij die mogelijk inhomogeen is wordt zeker niet vrijgegeven voordat onderzoek wordt afgerond. Later op de dag is een meeting met EDQM aangekondigd waarin netwerk toelichting krijgt van RIVM. Omdat netwerk breder is dan alleen EU, is geen informatie gedeeld over locaties en lotnummers. Ook is er niet gedeeld wat de afspraken zijn die door EMA opgelegd zijn.
- Dagelijkse update van AZ gehad. Plan is dat resultaten op tijd beschikbaar zijn voor vrijgifte door QP zaterdag "closing of business". Omdat van RIVM meerdere mensen nodig zijn voor vrijgifte is afgesproken dat MB telefonisch/sms op de hoogte wordt gehouden van de vorderingen. Volgens planning AZ is voor vrijgifte door RIVM 1 dag ingepland. Als er binnen een dag vrijgifte mogelijk is, zorgt RIVM niet voor vertraging. In VK wordt 14.00 aangehouden als grens dat vrijgifte die dag nog zou kunnen.
- 16.00 MB+DdH+BV: Meeting met OMCL netwerk. Zaak toegelicht zonder lotnummers en locaties te noemen. Vooral vragen naar details en extra informatie, hiervoor zijn lidstaten doorverwezen naar de eigen vertegenwoordiging in de EMA of voor niet EU-lidstaten naar bestaande interactiestructuur met EMA. Geen geluiden dat men het niet eens was met keuze van RIVM om vrij te geven als voldaan is aan EMA criteria.
- 21.00 AZ bevestigt via mail dat RIVM resultaat bevestigd lijkt aan eind afvulling. Ook zijn VP resultaten PPQ batches ingestuurd.

**Donderdag 28-01-2021**

- 10.00 EV overleg (BV+DdH+MB+LvdK+ML). Nu duidelijk is wat opgelegde mitigation strategy is van EMA, lijkt het logisch deze lijn ook op het RIVM te gaan voeren. De EMA-lijn: tot de root cause bekend is moet de fabrikant aanvullend testen (0-25-50-75-100% van afvulling voor nieuwe afvullingen, B-M-E voor al geproduceerde partijen). Met deze aanpak zijn alle beoordelende partijen binnen BWP en EMA akkoord, situatie geldt expliciet zolang root cause onbekend. Toelaten van partijen de aanvullend getest zijn wordt dus acceptabel gevonden.
- Mogelijk volgen van EMA-lijn wordt met 5.1.2e bediscussieerd en in overleg met EDQM wordt er een TC belegd met OCABR Advisory Group en OCABR Drafting Group, waarbij ook andere experts van dat OMCL mogen aanhaken om te polsen/sparren of volgen van EMA-lijn een verantwoorde strategie zou zijn.
- 11.30 overleg met AZ. EMA-lijn is besproken. Ook dat wij, als we deze lijn zoude volgen, dus aanvullende informatie nodig zouden hebben voor vrijgifte. Wanneer dit met de A260 methode zou gebeuren moeten wij ook meegenomen moeten worden in de specificaties die hiervoor zouden moeten gelden. Voor eerste partijen zou dit minder urgent zijn, omdat dit PPQ batches zijn waarbij B-M-E al gemeten is en de Virus Particle (VP) methode gebruikt is: daar zijn specificaties al voor vastgelegd. Aanmelding van eerste partij(en) zou zaterdag mogelijk zijn, ontbrekende resultaten mogelijk vrijdagochtend al beschikbaar).
- 16.00 MB+BV+DdH: Meeting met EDQM, OCABR Advisory Group en OCABR Drafting Group. Volgen van EMA-lijn wordt door alle betrokken experts gedeeld. Iedere land is expliciet gevraagd wat zij zouden willen aan de hand van de twee meest extreme scenario's: EMA-lijn volgen, of geen enkele partij vrijgeven tot er duidelijkheid is over root cause. Ook mogelijkheid tot alle tussenliggende scenario's is geboden. Alle deelnemers delen het idee dat de EMA-strategie wenselijk is. Beslissing is uiteindelijk aan RIVM.
- Uitslag overleg is gedeeld met 5.1.2e en daarna met 5.1.2e 5.1.2e en 5.1.2e .
- 19.30 overleg SJ+BV+MB, gedeeld is dat RIVM de EMA-lijn zal gaan volgen en dat de verwachting is dat dit binnen de EU breed gedragen zal worden.

### Woensdag 27-01 2021

- 10.30 SJ+LK+Bv+DH Bijpraatsessie. Algemene zaken besproken. 5.1.2e en 5.1.2e in eerste communicatie lijn, 5.1.2e blijft aangehaakt.
- 11.30 LK, BV, DH, MB Overleg AZ. AZ heeft onderzoeksteam geformeerd. 5.1.2e 5.1.2e (NL) en 5.1.2e (SE) zijn in de lead. Onderzoek lijkt nu serieus van start.
  - Er is duidelijkheid gegeven over de "boxes". Na afvullen wordt partij in boxes van 220 vials opgeslagen, het laagste nummer is de eerste afvulling, het hoogste nummer het laagst. Deze boxes worden verdeeld in 7 delen. Uit ieder deel wordt voor ons 1 vial getrokken, dit wordt aangevuld met 3 vials uit drie van de 7 getrokken boxes.
  - Voor ABV3922 (problemen met vials uit box 658) zijn er in totaal 662 boxes.
  - Uitleg over PPQ batches: PPQ1 (minimaal volume: 500kg), PPQ2 (maximaal volume: 1000 kg) PPQ3 (800kg). Resultaten van Viral Particle zijn niet aanwezig, mogelijk maandag. Voor infectivity assay zijn resultaten afkomstig uit allereerste box, ~middelste box en allerlaatste box. Twee onafhankelijke resultaten voor begin/midden/eind voor PPQ 1, 2 en 3. Twee resultaten zijn afkomstig uit twee testen, er lijkt geen verschil tussen vials, wel tussen testen.
- 13.00 DH+BV: overleg met IGJ waarbij ook CBG aanhaakte. IGJ is niet alleen betrokken als "1 van de lidstaten", maar houdt toezicht op QP release site in Nijmegen. IGJ is bijgepraat over bevindingen zodat zij de achtergrondinformatie hebben voor hun taken. Geen direct relevante input voor ons.
- 13.00 Telefonisch contact MB met 5.1.2e (Sciensano): informatie gevraagd over betrokken batches. 5.1.2a en Italiaanse inspecties willen gaan inspecteren op 5.1.2a en Italiaanse sites. Lotnummers van PPQ batches en ABV3922 doorgegeven, net als origine van DS batch (Catalent BWI). Opluchting dat product geen 5.1.2a DS was.
- Overleg communicatielij. Vanuit GZB zij 5.1.2e hierbij de trekkers (evt. aanvullen BV/SJ)
- 16.00 MB: BWP meeting met AZ: AZ presenteert de resultaten van PPQ en resultaten van RIVM om aan te geven dat er een mogelijk probleem is. Ze geven verder toelichting op bemonstering en waar de monsters uit het productieproces passen. AZ gaat akkoord met vraag van EMA om aanvullende mitigatie strategie. A260/A280 waarden zijn AZ gaat partijen die vanaf nu geproduceerd worden op 0%, 25%, 50%, 75% en 100% van de afvulling bemonsteren en meten met een methode die geschikt is om homogeniteit aan te tonen. Voor partijen die al geproduceerd zijn wordt een strategie opgesteld gebaseerd op begin-midden-eind van afvulling.
- Via mail heeft MB Dale Prior van AZ geïnformeerd over de praktische details van onze "A260 methode": rechtstreeks meten van monsters in wegwerpcuvetten in een gekwalificeerde spectrofotometer.

- 19.00 SJ+BV+MB, meeting op verzoek ban 5.1.2e. Update voor VWS rondom situatie AZ. Vooral nagedacht over mogelijke scenario's. Wat als root cause snel bekend is? Wanneer zou er voldoende vertrouwen zijn om partijen vrij te geven wanneer er geen root cause bekend is.

**Dinsdag 26-01-2021**

- 10.30: BV+DC+LC: overleg met AZ. Resultaten over infectiviteitsassay gedeeld (in excel) en van 4 vials van ABV3922 in A260-A280. Initiële houding was dat resultaat van AZ het niet verantwoord vond dat wij andere vials gingen testen. Onderzoek was controle van alle standaard facetten (events, sampling, shipping) en richtte zich daarna vooral op onze test. Pas tijdens de meeting leek duidelijk te worden dat er (ook) serieus naar de afvulling moest worden gekeken. Vanaf nu een dagelijks overleg.
- 13.00 BV+MB Contact gehad met PEI (5.1.2e). Informatie gedeeld over casus (zelfde presentatie als ook met OMCL netwerk later op de dag werd gedeeld. PEI vindt de data overtuigend en snapt dat wanneer inhomogeniteit in het geding komt, dit ook vraagtekens zet bij overige batches.
- 16.30 BV+DC+MB: TC met OMCL netwerk. Rap en Corap+ EC+ EMA ook aanwezig (77 deelnemers TC). Presentatie gegeven en alle vragen van toehoorders beantwoord. Aangedrongen op vertrouwelijkheid. Geen lotnummers of locaties gemeld.
- Resultaten A260/A280 lijken voor alle onbekende vials van partij 1, 2, 4, 5 geen inhomogeniteit te zien (eerste blik)
- 18.00 DC+MB Informeel overleg gehad met 5.1.2e van NIBSC. UK maakt zich vooral zorgen of product met probleem ook op hun markt kan zijn. Voor UK product uit UK en 5.1.2a op de markt, niet van Catalent. UK lijkt geen partijen afgekeurd te hebben of problemen te zien.
- 18.30 DC+MB Informeel overleg met 5.1.2e (CBG). Geen nieuwe informatie, algemeen discussie over PPQ batches.
- 19.30 SJ+MB: bericht van communicatie dat Financial Times RIVM benaderd heeft met vragen over problemen AZ
- 20.00 SJ+MB overleg met 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e (communicatie) over reactie. Gekozen voor procesantwoord omdat gewacht woord op uitspraak EMA.

**Maandag 25-01-2021**

- De infectiviteitstest van vandaag bevat alle vials van de vier partijen waarvan AZ heeft aangegeven dat ze het eerst de EU markt op moeten. Woensdag de uitslag.
- Het is 5.1.2e gelukt om met de A260/A280 reproduceerbare resultaten te krijgen (=goede triplo's), voor vier vials van de onderhavige partij. Voor vials waarvan de werkzaamheid laag was, werden lage absorptiewaardes gevonden bij 260 en 280 nm. Deze vials lijken dus een lagere concentratie eiwit/DNA te bevatten. Deze methode zou geschikt kunnen zijn om sneller monsters te screenen. Test komt niet overeen met registratiedossier en is niet gevalideerd en kan dus infectiviteitsassay niet vervangen.
- Er is telefonisch overleg geweest met 5.1.2e (directeur aCBG), 5.1.2e en mij. Situatie is uitgelegd en er is begrip voor onze situatie en het feit dat wij mogelijk niet op tijd kunnen vrijgeven. Onze melding zal gedeeld worden met VWS.
- Er is een TC geweest met EDQM. Het is duidelijk dat de informatie gedeeld moet worden met het netwerk. Hierbij beperken we ons tot de volwaardige leden (EU en Zwitserland)ben slaan we (omdat de situatie erg vers is) en verspreiding wereldwijd een te grote stap is de observers (o.a. UK, Canada, Rusland, 5.1.2a) over. EDQM organiseert voor dinsdag 25-01-21 om 16.30 en TC waarin wij de zaak kunnen toelichten.
- Rond half vijf is er telefonisch contact geweest tussen mij en 5.1.2e.
  - De handgeschreven waardes op de vials corresponderen met een box nummer waar de vial uit bemonsterd is.
  - Testen van AZ geven geen reden te twijfelen aan de homogeniteit.
  - Resultaat voor infectiviteitsassay van AZ is gedeeld. Dit komt overeen met wat wij gebruikelijk vinden voor partijen.
- Na overleg met 5.1.2e de tekst die naar het netwerk sturen gedeeld met AZ en tot 17.30 de kans gegeven te reageren.
- Om 17.30 is ons resultaat gedeeld met de Europese OMCLs en via 5.1.2e met et EMRN.
- Situatie is ook besproken met CBG (5.1.2e 5.1.2e, 5.1.2e 5.1.2e). Zij hebben in het dossier ook bekeken wat er bekend was van de PPQ batches waarmee Catalent is gekwalificeerd. Op zich duidelijk en geen reden om inhomogeniteit te vermoeden. Mogelijk haakt CBG aan in de TC met EDQM en netwerk. Dit doen ze alleen als de Rapporteur bij de EMA ook gevraagd wordt. Hierover zullen we morgen contact opnemen met EDQM.
- 19.00 Overleg op initiatief van 5.1.2e, was inclusief inspectie, VWS, CBG (inclusief 5.1.2e) en minister de Jonge. De situatie is uitgelegd en het is duidelijk dat de consequenties groot zijn. De vraag gaat vooral om wat er nodig is om overtuigd te zijn dat het alleen de onderhavige batch is en dat de rest wel vrijgegeven kan worden. Dit zal afhangen voor ons afhangen van de root cause, een uitgebreid onderzoek kan weken duren. We zijn hierin afhankelijk van AZ. De meeting wordt nogmaals gehouden op woensdag, wanneer wij meer resultaten hebben. IGJ is gevraagd te kijken wat er nodig zou zijn om overtuigd te raken de partij tot de NL markt toe te laten als OCABR niet

mogelijk is. EMA en CBG hebben voor vrijdag een persconferentie ingepland. Verwachting is dat, als vrijgifte een probleem blijft dit daar ook gedeeld zou kunnen worden met het publiek.

**Zondag 24-01-2021**

- Overleg MB+DdH+BV over opzet werkzaamheidstest voor maandag. Samen met 5.1.2e doorgesproken.

**Zaterdag 23-01-2021**

- 11.00 Overleg BV+DdH+MB over mogelijkheden voor bevestigen testresultaten
- 13.00 Overwegingen over aanpak inhomogeniteit van MB+BV+DdH gedeeld met SJ+LK: Punten: test herhalen/sneller test opzetten/nadenken over verspreiding informatie/ inzet personeel
- 14.00 Overleg BV+DdH+MB+SJ+LK: besloten extra testen in te zetten, hele EV groep maandag te informeren en indien nodig mensen vrij te maken.
- 15.30 Mail naar AZ gestuurd om snelle reactie op zaak te vragen

**Vrijdag 22-01-2021**

- 16.40 5.1.2e geeft resultaten door aan MB. Resultaten van test 2021-03 (van 5.1.2e) bevestigen resultaten van test 2021-02 (van 5.1.2e): resultaten voor individuele vials uit 2021-02 die opnieuw gesampled zijn worden herhaald (één lage vial, één hoge vial) en vergelijkbaar resultaat wordt gevonden voor twee nieuwe vials. Telefonisch overleg tussen MB+BV+LC
- 18.00 Mail uitgestuurd naar AZ met beschrijving van resultaten RIVM en verdenking inhomogeniteit.
- 20.30 Bevestiging van AZ gehad dat mail ontvangen is en doorgezet binnen AZ

**Donderdag 14-01-2021**

- Resultaat van test 2021-02 is geteld. Er blijkt een variabel resultaat voor ABV3922. Dit wordt door MW actief gedeeld met MB.
- MB+BV besluiten dat dit resultaat onderzocht moet worden. Niet alleen worden twee nieuwe vials gemeten (waarvan de opgeschreven nummers dichtbij/identiek zijn aan originele test. Ook worden de vials van 2021-02 opnieuw gesampled en meegenomen in volgende test. (besloten op 18-01-2021, zie labjournaal).