



STATENS INSTITUTT FOR FOLKEHELSE

POSTADRESSE: POSTTUTTAK OSLO 1

Kontoradresse: Geitmyrsvn. 75

Telegramadresse: SIFF

Sentralbord (02) 35 60 20

VAKSINEAVDELING

3

Vår ref.: VaKLA/146/83

17/12-83

Direktøren

SIFF

Kommentarer til "FORSLAG TIL HANDLINGSPROGRAM - VAKSINER OG IMMUNGLOBULINER"

Undertegnede har følgende alvorlige innvendinger mot Handlingsprogrammet slik det er utformet pr. 9. desember 1983. Det er mulig at noen av mine innvendinger skyldes ufullstendige formuleringer mer enn direkte uenighet.

- 1) Kontrollfunksjonene er nedbygd i faretruende grad i forhold til den skisserte virksomhet med vaksine- og immunglobulinproduksjon/import. Kontrollfunksjonene har vært underprioritert hittil med den følge at en rekke "in process"-kontroller har vært overlatt til produksjonsenhetene. Det turde være velkjent at dette har hatt meget uheldige konsekvenser.
- 2) Man savner en ansvarlig produksjonssjef, med utdannelse i og erfaring med legemiddelproduksjon, som kan overta ansvar ved de enkelte produksjonslederens fravær, og som kan sikre kontinuitet ved eventuell avgang.
- 3) Det er meget uheldig om forskning og produksjon foregår i samme tidsrom ved samme personer, da den rutinepregede produksjonsvirksomhet derved lett kan bli underprioritert. Det bør presiseres at dette ikke er meningen.
- 4) Å samle alle faglige lederfunksjoner hos en person er et farlig prinsipp, konf. GMP. Det faglige ansvar for produksjon og kontroll må være klart personmessig atskilt. Det er også uheldig dersom den faglige produksjonssjef i tillegg er faglig leder av forskningsaktivitetene.
- 5) Inntil man får en nasjonal vaksinekontroll i funksjon, synes

det betenkelig å sjalte kontrollseksjonen ut i forbindelse med vurdering av importerte produkter som hittil har vært fremstilt ved Vaksineavdelingen. Detaljerte produksjonsopplysninger må ikke tilflyte kontroll/produksjons-seksjon eller Handlingsprogrammets leder.

Ad pkt. 1)

Kontrollseksjonen har fra mars 1983 bestått av 2 vitenskapelige og 2¹/₂ ikke-vitenskapelige personer. Kontrollpersonalet har hittil ikke hatt kapasitet til å foreta kontroll av plasma før fraksjonering ved Immunglobulinlaboratoriet, ei heller til å foreta "in process"-kontroller under fraksjoneringen.

Det store økonomiske tap som underkjenning av årets influensavaksineproduksjon har medført, kunne ha vært unngått dersom kontrollseksjonen hadde vært tildelt ressurser til å foreta prøver på mikrobiell kontaminasjon under produksjonsgangen. Det er urimelig at produksjonspersonalet under den travle produksjonstiden skal være belastet med utførelse og konsekvenstaking av disse prøvene. Ifølge mine opplysninger har Avdeling for Kontroll og Produksjon i dag neppe kapasitet til å utføre ytterligere 150 - 300 prøver på mikrobiell kontaminasjon/uke, men avdelingen kunne tenke seg å samarbeide med vaksinekontrollseksjonen om prøvene, dersom denne stilte teknisk hjelp til disposisjon. Dette vil kreve 1 ikke-vitenskapelig stilling til vaksinekontrollseksjonen mens produksjonen pågår.

Andre oppgaver, som naturlig hører hjemme ved vaksinekontrollseksjonen, men som det ikke har vært arbeidskapasitet til å utføre, er diverse proteinbestemmelser og titrering av difteriantitoksin.

Undertegnede har hatt mer enn 100 timers ikke-avspassert overtid i -83. Til tross for dette er det ikke blitt tid til grundige inspeksjoner av produksjonslaboratoriene i 1983.

KOMMENTARER TIL ENKELTE AVSNITT I "HANDLINGSPROGRAMMET":

side 7:

*ikke
aktidk*

"Handlingsprogrammet skal være fritatt for ansvar for å ferdigstille, utprøve eller godkjenne utsendelsen av de vaksineprodukter som ikke er nevnt blant de vaksiner programmet skal produsere", sett i sammenheng med side 9, 4. avsnitt og side 10, 2. pkt, tilsier muligens at man må ta hensyn til retningslinjene for produksjon på kontrakt. Vaksinene må nemlig tilpasses vaksinasjonsprogrammet eller omvendt. Vaksinasjonsprogrammet kan ikke endres til stadighet. Det må derfor bli aktuelt med langsiktige produksjonskontrakter. Dersom "Guidelines for the Manufacture and Analysis under Contract", mai 1976, skal følges, må kontraktgiveren foreta en viss kontroll av produktene, da "The Contract Giver bears the ultimate responsibility for ensuring that the specification and manufacturing process for the product manufactured or analysed under contract is adequate in all respects; that the product as manufactured complies with this specification" (§1) og "The Contract Giver should ensure that all products or materials delivered to him comply with their specification. If products are delivered directly from the Contract Acceptor to the market, the Contract Giver should provide for this check to be made before they are released for sale." (§14).

Vaksinekontrollseksjonen bør gis ressurser til dokumentasjonskontroll for importerte vaksiner som Vaksineavdelingen har produsert til nå, i påvente av at en nasjonal vaksinekontroll kommer i funksjon.

side 8, 3. avsnitt:

Av kontrollsjef for bakterievaksiner ved Office of Biologics, Bethesda, fikk jeg i november 83 opplyst at produsenter i USA rensset difterikomponenten etter avgiftning (Toksoidering), slik det er gjort i Norge inntil nå.

Kontrollsjef M. Tiru og professor M. Böttiger, SBL, Stockholm, fortalte at 0.5% av de 600 spebarn i Sverige som var gitt Wellcomes ikke-adsorberte kikhostevaksine vinteren 82-83, måtte hospitaliseres på grunn av sjokk eller kramper. Ett av barna overlevde så vidt. Vaksinen brukes ikke lengre til spebarn i Sverige.

Ovenstående er tatt med for å antyde at importerte vaksiner

kan bli problematiske mhp bivirkninger og at Wellcomes vaksiner også må vurderes ut fra frekvens av sjokk og kramper og ikke bare vedvarende neurologisk skade og død (konf. avsnitt 5, side 8).

side 8, 6. avsnitt:

Også Merieux har en Td-vaksine med den styrke som vi ønsker, nemlig "d.t.bis-vaksine".

side 10, 1. avsnitt:

"Inntil en nasjonal vaksinekontroll er etablert går en ut fra at denne myndighet fortsatt vil ligge hos direktøren".

Hvem andre enn vaksinekontrollseksjonen kan i praksis utføre en faglig forsvarlig kontrollfunksjon inntil en nasjonal vaksinekontroll er funksjonsdyktig?

side 11, pkt. 4.3.2:

Man savner en produksjonssjef for å kunne få en forsvarlig produksjonsledelse under de respektive produksjonslederens fravær. Dersom man har en produksjonssjef vil man i større grad kunne sikre kontinuitet i faglig forsvarlig produksjonsledelse ved utskiftninger av personalet.

Det tenkes vel i dette avsnittet på administrativ ledelse av Handlingsprogrammet, da det neppe kan være ment at samme person er kontraktgiver ved vaksineimport, kontrollant av importert vaksine inntil videre, faglig produksjonssjef og til dels kontrollsjef, foruten forsyningssjef og forskningssjef? Noe annet vil være uforenlig med GMP, slik jeg leser regelverket. Konf. anmerkninger til side 21, 5. avsnitt og side 22, de to siste avsnitt.

Ad pkt. 1:

Kontrollsjefen har den endelige faglige godkjenning av Instruksverket men den administrative leder må sette opp produksjonsstrategi og gi økonomiske rammer for både produksjon og kontroll.

Ad pkt. 3:

Kontrollenheten må være fri til å innhente dokumentasjon under produksjonsprosessen, som ofte strekker seg over et år. Rutinemessige "in prosess"-kontroller vil være anført i Instruksverket, men i tillegg må det kunne anmodes om prøver og dokumentasjon som ikke er nedskrevet i Instruksverket, dersom vaksinekontrollseksjonen finner grunn til å anmode om dette.

side 12, 4. avsnitt:

"En del av det vitenskapelige årsverk forutsettes å være disponert til forsknings- og utviklingsarbeid".

Her er Handlingsprogrammet inne på et farlig prinsipp. Det er kun avsatt ett vitenskapelig årsverk til ledelse av en kontinuerlig immunglobulinproduksjon. Det er meget uheldig at produksjonslederen skal være opptatt av forskning i den tiden rutineproduksjon pågår. Utstyr og preparater fra forskning kan bli forvekslet med produksjonsutstyr/preparater. Metodeutvikling og forskning i forbindelse med immunglobulinfremstilling må føregå i en egen utviklingsenhet. Dette bør presiseres i Handlingsprogrammet.

side 12, 5. avsnitt:

Det er ikke produksjonsenhetens oppgave å "screene" plasma og godkjenne dette for produksjon. Grunnet manglende personalressurser ved vaksinekontrollseksjonen har likevel denne nødløsning måttet pågå inntil nå. Konf.:

"Guidelines for the Handling of Starting Materials, Annex to the Basic Standards of Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products", mars 1973, side 6, B.5.1. og B.5.3, B.5.6 og B.5.7.:

"Quality Control

The quality control department shall approve all starting materials before use in manufacture. Sampling shall be carried out under the responsibility of the quality control department in accordance with the procedures laid down by that department.

Each container within a batch of starting materials should be tested by the quality control department for compliance with established specifications.

When assessing starting materials from a known source for approval, the quality control department may take into account certificates of full analysis supplied by reputable laboratories. In such instances at least an identity test shall be carried out.

A control system should be established to ensure the quality of starting materials throughout the period of storage".

side 13, 9. linje:

"En forutsetter at en del av det vitenskapelige årsverk benyttes til forsknings-og utviklingsarbeid".

Forskningsaktivitetene er her ikke avgrenset til influensavaksine, konf. avgrensning foretatt under kontrollenhet side 16.

2
 Forskningsaktivitetene må dessuten avgrenses til det tidsrom
 influensavaksineproduksjonen ikke pågår, som ifølge planlagt
 produksjonsøkning er ca. 3 måneder. Vi har i år sett at veiledning
 av hovedfagsstudenter ikke med hell har latt seg forene med
 produksjonsledelse.

side 14, 12. linje:

Videreutvikling av toksoidvaksiner må her kunne skje i annet
 tidsrom enn produksjon av tetanusvaksine, da denne kun er tenkt
 å foregå i 3-4 måneder pr. år.

side 14, Driftsutgifter:

"Disse vil for en vesentlig del bestå i utgifter til kontroll
 av produktet".

Er det da tatt med i beregningen at driftsutgifter innbefatter
 lønn til to personer under produksjonsperioden og videre utgifter
 til buffere, ultrafiltreringsutstyr, emballasje, etiketter og
 bruksanvisninger??

side 15, 7. linje:

Handlingsprogrammet synes ikke å ha tatt tilstrekkelig hensyn til
 deler av innholdet i:

"Guidelines for the Handling of Starting Materials", 1973,
 "Guidelines for the Manufacture of Sterile Products", 1981, side 11-12
 "Guidelines for the Packaging and Labelling of Pharmaceutical
 Products"; side 11, pkt. 6.3.

Spørsmål om styrking av kontroll i forbindelse med pakking er
 aktualisert da vi for to uker siden fikk en isoporpakke med
 influensavaksine i retur fordi legen mente at den inneholdt to
 anbrutte vaksineglass.

Eventuelt må det også tas hensyn til:

"Guidelines for the manufacture and analysis under contract".

side 15, pkt. a, del 4:

Her kan tilføyes: "godkjenne Instruksverk for produksjonsenhetene".

side 16, 1. linje:

"Kontrollenheten skal fritt og uavhengig vurdere alle data om
 såvel det ferdige produkt som intermediære produkter, og godkjenne

de analysemetoder som brukes, men enheten behøver ikke selv nødvendigvis utføre alle analyser".

Her bør ordlyden være en annen, da det har vært et problem å overføre analyser, som naturlig hører hjemme ved kontrollseksjonen, til denne. Dette skyldes den ressursmangel som vaksinekontrollseksjonen har lidt under. Foreslår følgende ordlyd:

"Dersom det er hensiktsmessig av produksjonshensyn, kan visse analyser delegeres til produksjonsenhetene. Som eksempel kan nevnes pH-målinger, ledningsevne-målinger."

Konf. "Basic Standards of Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products", 1983, "Quality control", side 10:

"Every manufacturer shall have access to a control laboratory. The laboratory shall be adequately staffed and fully equipped for performing all quality control tests required during and after manufacture. The work shall be done in accordance with written procedures. Instruments shall be properly calibrated and reagents shall be of appropriate quality. Where circumstances require the use of outside laboratories this fact shall be stated in the analytical records".

side 16, 2. avsnitt:

Dette avsnittet er ikke forenlig med det prinsipp som de siste år er knesatt av Legemiddelavdelingen i Helsedirektoratet, nemlig at kontrollsjefen virkelig skal være den ansvarlige kontrollsjef og ikke bare en analysesjef. Dette ble omhyggelig diskutert mellom legemiddelinspektørene og Vaksineavdelingens leger under tilstedeværelse av undertegnede i november 1982. Den administrative leder har ikke det faglige ansvaret for Instruksverket. Kontrollsjefen godkjenner/underkjenner ikke produktene kun etter analyse-svar. Kontrollsjefen kan underkjenne eller trekke tilbake en vaksine fra markedet på velbegrunnet mistanke om at vaksinens kvalitet ikke er som tilsiktet.

side 16, 3. avsnitt:

Det bør avsettes minst 3 vitenskapelige og 2 ikke-vitenskapelige årsverk til kontrollfunksjoner i 1984. Antall personer involvert i kontrollfunksjoner må økes i takt med økning av produksjonsaktivitetene.

Jeg vil her gjøre oppmerksom på at jeg betrakter det som fullstendig uforsvarlig å legge opp til en bemanning på 1 vitenskapelig og

1 ¹/₅ ikke-vitenskapelige personer i perioden februar til august 1984. Jeg har fått beskjed av Jan E. Fuglesang og Otto Closs om at den ¹/₂ ikke-vitenskapelige stillingen ikke skal besettes etter 1/1-84, og videre er jeg opplyst om at det ikke er vikarmidler for Hilde Ringstad som starter sin svangerskapspermisjon i februar. Jeg ber om at det overføres 1 vitenskapelig stillingshjæmmel ekstra til vaksinekontrollseksjonen og at de øvrige 2 ikke-vitenskapelige stillingene blir beholdt. Kontrollprogrammet for 1. kvartal 1984 er fullt belagt.

side 16, 4. avsnitt:

Kontrollseksjonens kjemiske laboratorium og kjøleromsplass er allerede disponert for influensavaksineproduksjon. Tilsvarende lokaler må stilles til kontrollenhetens disposisjon.

side 21, 5. avsnitt:

Det skal igjen understrekes at faglig leder av produksjon ikke bør lede en forsknings- og utviklingsenhet på grunn av faren for underprioritering av produksjonslederoppavene.

side 22, pkt. 6.2:

Det er ifølge min erfaring viktig at ansvarsfulle stillinger vedrørende produksjon og kontroll av injeksjonsmedisin bekles av personer med utdannelse i og erfaring med legemiddelproduksjon, minst 1 farmasøyt innen hver seksjon som gis stor grad av myndighet.

side 22, de to siste avsnittene:

Det kan vel ikke være meningen at lederen for GVI har beslutningsmyndighet i alle faglige spørsmål som gjelder oppgaver iflg Handlingsprogrammet?

Rapportering fra vaksinekontrollenheten har, etter ønske av fungerende produksjonssjef samt undertegnede, hittil gått parallelt til administrativ avdelingsleder, fungerende produksjonsleder og laboratorieleder. Dette har vært et ledd i produktivitetsøkningen.

side 23, personellbehov:

Det fremgår at produksjonsenhetene har fått en rimelig forøkning

av stillingshjemler ifølge Handlingsprogrammet, bortsett fra en produksjonssjefsstilling. Beklageligvis er legemiddelkontrollfunksjonene tildelt altfor få stillingshjemler til at kontrollen kan bli faglig forsvarlig.

Etter å ha kjempet for å bygge opp en forsvarlig kontrollavvaksineproduksjon og immunglobulinproduksjon i 2 år, gjør det meg svært vondt å oppdage at Handlingsprogrammet har så liten forståelse for kontrollfunksjonene, ikke minst på grunnlag av de kjedeligheter som vi har opplevet i det siste, og som sannsynligvis kunne ha vært unngått dersom kontrollseksjonen var tildelt større ressurser og myndighet.

Randi Winsnes
Randi Winsnes
kontrollsjef

P.S.

Da høringsnotatet, på grunn av den korte tidsfristen, allerede er sendt til Helsedirektoratet, er jeg innforstått med at mine kommentarer vil bli ettersendt til Legemiddelavdelingen i Helsedirektoratet.

D.S.