

**RvA BEOORDELINGSRAPPORT DEEL B**

| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Klant: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

| | |
|------------------------------|--|
| RvA relatiebeheerder: | Mevr. 5.1.2.e |
| Type beoordeling: | Controlebeoordeling |
| Beoordelingsmethode: | Laboratorium beoordeling |
| Scope: | Voorgestelde scope: L098 dd:04-06-2018 |
| Gehanteerde vereisten: | ISO/IEC 17025 :2005, RvA voorwaarden |

Samenvatting van de resultaten van de beoordeling

Managementsysteem.

De samenhang met het RIVM Organisatie Systeem en de veranderende KAM organisatie is besproken. Uit een steekproef over documentenbeheer, interne audits, verbeterpunten en directiebeoordeling (inclusief samenhang met het A3 jaarplan) blijkt een goede werking van het kwaliteitssysteem. Interne communicatie met kwaliteitsoverleg en analistenoverleg zijn besproken.

De werkwijze van interne toelating tot de flexibele scope lijst is met een voorbeeld onderzocht.

De scope wordt voldoende afgedekt met ringonderzoeken.

Scope heeft diverse wijzigingen. Twee verrichtingen worden ingetrokken.

De technische competentie is goed er is hoge vakbekwaamheid.

De competentie wordt mede zichtbaar doordat met 6 mandagen RvA-onderzoek slechts één afwijking is.

Afwijkingenformulier(en): NCB_GKN_01

Afspraken voor vervolgbeoordeling en overige opmerkingen

Voor het nemen van de corrigerende maatregel wordt verwezen naar BR004 (4-O en 3 maanden).

Resultaten van de vervolgbeoordeling

Tijdig is een adequate corrigerende maatregel genomen.



RvA BEOORDELINGSRAPPORT DEEL B

| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Klant: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

Gerapporteerd aan:

5.1.2.e

5.1.2.e

5.1.2.e

Overzicht versiebeheer rapportage:

| Datum van rapport | Beschrijving | Onderdeel | | | | | |
|-------------------|---|-----------------------|------------------|--------|------------------|-------|----------------|
| | | Schematisch overzicht | detail rapporten | NCF'en | Beoordelingsplan | Scope | Lijst aanwezig |
| 26-06-2018 | Rapport ondertekend en overhandigd bij slotgesprek | | | X | | | X |
| 16-07-2018 | Rapport aangevuld met detailrapportages (indien van toepassing) | X | X | X | X | X | X |
| | Gecorrigeerd rapport (indien van toepassing) | X | X | X | X | X | |
| 28-09-2018 | Rapport na vervolfbeoordeling (indien van toepassing) | X | X | X | X | X | X |

Dit rapport bevat vertrouwelijke informatie. De beoordeelde instelling mag dit rapport vermenigvuldigen, openbaar maken en verspreiden zonder toestemming van de Raad voor Accreditatie, doch uitsluitend in zijn geheel.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

Schematisch overzicht per locatie

| Rubriek / aandachtspunt :: | Beoordeeld | Referentie naar bevinding(en) |
|---|------------|-------------------------------|
| RvA Beoordelingselementen | | |
| A. Organisatie | | |
| A.1 Juridische entiteit | | |
| A.2 Regelingen inzake aansprakelijkheid | | |
| A.3 Financieel beheer | | |
| A.4 Gedocumenteerde organisatiestructuur | J | |
| A.5 Verantwoordelijkheden en bevoegdheden | | |
| A.6 Managementsysteem | J | |
| A.7 Werkterrein bepaald | J | |
| A.8 Voldoen aan RvA regels en voorwaarden | J | |
| B. Onafhankelijkheid, Onpartijdigheid, integriteit | | |
| B.1 Vrijwaring van druk | J | |
| B.2 Beheersing conflicterende activiteiten/belangen | | |
| B.3 Onpartijdigheid en integriteit | | |
| B.4 Vertrouwelijkheid | | |
| B.5 Beroepsmogelijkheid | | |
| B.6 Verwijzen naar en claimen van accreditatie | J | |
| C. Sturing en metingen | | |
| C.1 Beleid en doelstellingen | J | |
| C.2 Interne audits | J | |
| C.3 Directiebeoordeling | J | |
| C.4 Behandeling klachten en afwijkingen | J | |
| C.5 Corrigerende en preventieve maatregelen | J | |
| C.6 Verbetering | J | |
| D. Personele middelen | | |
| D.1 Personele middelen: Beschikbaarheid, contract | J | |
| D.2 Instructies aan personeel, functiebeschrijvingen | | |
| D.3 Functie-eisen voor personeel | J | |
| D.4 Deskundigheid van personeel | J | |
| D.5 Kwalificeren van personeel voor werkzaamheden | J | |
| D.6 Supervisie en monitoring van personeel | | |
| D.7 Registraties aangaande personeel | | |
| E. Methoden | | |
| E.1 Vastgestelde en geschikte methoden | J | |
| E.2 Gedocumenteerde methoden | J | |
| E.3 Methoden overeengekomen met klant, gepubliceerd | J | |
| F. Middelen en voorzieningen | | |
| F.1 Beschikbaarheid adequate middelen en voorzieningen | J | |
| F.2 Kalibratie en herleidbaarheid van meetmiddelen | J | |
| F.3 Blijvende geschiktheid van middelen en voorzieningen | J | |
| F.4 Geautomatiseerde systemen | | |
| F.5 Inkoop, aanschaf van middelen | J | |
| F.6 Uitbesteding van activiteiten | J | |
| G. Primair proces | | |
| G.1 Opdrachtverwerving | | |
| G.2 Beoordelingen van contracten en opdrachten | | |



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

| Rubriek / aandachtspunt ** | Beoordeeld | Referentie naar bevinding(en) |
|---|------------|-------------------------------|
| G.3 Contact / interactie met de klant tijdens uitvoering van het werk | J | |
| G.4 Voorbereiding en planning van de uitvoering | | |
| G.5 Monsterneming, behandeling van monsters / objecten | J | |
| G.6 Uitvoering van het werk | J | |
| G.7 Controles van het proces en de kwaliteit | J | B_GKN_01 |
| G.8 Rapportage van de resultaten van het werk | J | |
| G.9 Beoordeling en review van resultaten, nemen van beslissingen | J | |
| G.10 Registraties inzake het proces | J | |
| H. Specifieke onderwerpen | | |
| H.1 Certificatie: Publiceren van informatie | | |
| H.2 Certificatie: Gebruik van (eigen) merken en logo's | | |
| H.3 Laboratoria: Deelnemen Proficiency Testing en Interlaboratorium vergelijkingen | J | |
| H.4 Laboratoria: Vaststellen meetonzekerheden | J | |
| H.5 Medische laboratoria: Te verlenen adviesdiensten en professionele interactie | | |
| H.6 Inspectie-instellingen: Samenwerking met collegae en deelnemen aan normalisatie | | |
| H.7 Aangewezen instanties (NoBo): Deelnemen aan NoBo overleg | | |
| H.8 Aangewezen instanties (NoBo): Informatie verstrekken aan aanwijzende autoriteit | | |
| H.9 Beoordelingen tbv aanwijzing SZW: aanvullende specifieke eisen uit WDAT's | | |
| H.10 EMAS Verificateurs: informatieverstrekking aan Accreditatie Instelling | | |

* Gerefereerd wordt aan de RvA beoordelingsrubrieken. Relatie met de criteria uit de norm(en) waartegen is getoetst, is gelegd in een referentietabel (RvA-F95), die op de website van de RvA is terug te vinden.

| Resultaten van de beoordeling van deelname aan PT door het laboratorium (toetsing aan RvA-T30): | Geverifieerd door |
|--|-------------------|
| Voor de verrichtingen worden minimaal eens in de vierjaar aan een ringonderzoek of aan een vergelijkend onderzoek deelgenomen. | 5.1.2.6 |
| Voorstellen voor aanpassing van de scope van accreditatie naar aanleiding van de beoordeling: | Voorgesteld door |
| Verrichting 2 (inhalatiepreparaten) en verrichting 7 (waterbepaling) worden ingetrokken. | 5.1.2.6 |



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

Detail rapportage teamlid

Teamlid: 5.1.2.e
Onderwerp: Managementsysteem

Waarnemingen

Verslaglegging volgens de RvA beoordelingselementen. De paragrafen van de NEN-EN-ISO/IEC 17025:2005 zijn aan de beoordelingselementen toegevoegd.

Gesproken met: 5.1.2.e

A. Organisatie

A.4. Gedocumenteerde structuur 4.1.5e

A.6. Managementsysteem 4.1.3 4.1.6 4.2.1 4.2.7 4.2.5 4.3

RIVM breed wordt gewerkt aan het RIVM Organisatie Systeem (ROS). Dit betreft onder andere de generieke kwaliteitssysteemaspecten voor ISO 9001, ISO 14001 (gecertificeerd door DEKRA). Het gaat hierbij vooral om de benadering van de processen. ROS is deels geïmplementeerd blijkend uit de INWiki vastleggingen. De processen die in de INWiki nog niet "clickable" zijn liggen (nog) vast in iDocuments. Binnen deze RIVM systematiek zijn er aanvullingen voor GZV (Centrum Gezondheidsbescherming) met aanvullende kwaliteitshandboeken voor de lokale toepassingen van ISO 9001, ISO/IEC 17025 en ISO 15189. Het is voor RIVM zoeken naar de balans tussen centraal geregeld (als het kan) of decentraal (als er specifieke eisen zijn b.v. vaccinatie-, stralingsvoorschriften en PCR ruimten).

Voor het beheer van externe normen is er een NEN-connect abonnement, dat wijzigingen in de relevante documenten meldt. Zo is er bijvoorbeeld uit de scope verrichting 17 met GZB-747 conform ISO 10315. De afdeling is geïnformeerd over de wijzigingen, die geen effect hebben op GZB-747. Als kennis is dit aanwezig bij de betrokken specialist en deelnemer aan de ISO werkgroep, doch de conclusie (dat er geen effect is voor de interne werkwijze is) niet expliciet vastgelegd (opmerking). De revisieperiode voor GZB-747 staat op tweejaar.

Uit de notulen van het kwaliteitsoverleg blijkt dat er geen achterstanden zijn in het bijhouden van de revisies. De externe documenten in iDocument is een aparte groep externe normen. Hierin zijn geen achterstanden in het beheer.

Er is een schema van overleggen vastgelegd. Twee overleggen zijn nader onderzocht.

Het Kwaliteitsoverleg notulen 25-03-2018 met 6 deelnemers. De notulen bevatten een actielijst met verantwoordelijken voor de actie. In het overleg worden onder andere behandeld: het actie-overzicht, de actielijst documentenbeheer, verbeterpunten uit de audits, de harmonisatieprocedure voor apparatuurbeheer en de verschillen in competenties definities uit ISO 9001, ISO 17025 en ISO 15189. Daarnaast worden diverse operationele onderwerpen behandeld.

Het Analistenoverleg notulen van 12-04-2018. Hierbij zijn de twee afdelingshoofden en KAM in vertegenwoordigd. Uit diverse RIVM brede overleggen wordt informatie gegeven bijvoorbeeld over het labbeheerdersoverleg met betrekking tot harmonisatie van pipetpunten. Daarnaast zijn er diverse operationele onderwerpen. De notulen bevatten een actielijst inclusief verantwoordelijke. De deadline is niet altijd ingevuld. Dit zijn onderwerpen die minder prioriteit hebben en bij de volgende vergadering aan



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

bod komen of actiepunten die buiten het bereik van dit overleg vallen.

A.7. Werkterrein bepaald 4.1.2

Uit RvA deel A blijkt een verdubbeling in rapporten en analyses van de Afdeling Productsamenstelling. Dit betreft opdrachten vanuit het NFI. GZB blijkt goed geïnformeerd over de forensische aspecten die bij dit onderwerp horen zoals aparte monsterstroom, chain of custody, vier-ogenprincipe en mogelijk oproepbaar als deskundige in strafzaken. Een RIVM medewerker is hiertoe opgeleid (zie verder het verslag van de vakdeskundige).

A.8. Voldoen aan Reglement voor Accreditatie (RvA-R2)RvA-R2

Naar aanleiding van bevindingen van de vakdeskundige 5.1.2.e is gesproken over de operationaliteit van verrichting 2 (inhalatiepreparaten) en verrichting 9 (waterbepaling).

De conclusie is dat verrichting 2, gezien meer dan 2 jaar inactiviteit voor RIVM, wordt ingetrokken (referentie BR003 Art 49-1). Voor verrichting 9 is de frequentie laag en kan er eenvoudig en efficiënt aan een hiervoor geaccrediteerd laboratorium worden uitbesteed. RIVM trekt de conclusie dat verrichting 9 kan worden ingetrokken.

B. Onafhankelijkheid, Onpartijdigheid, integriteit

B.1. Vrijwaring van druk 4.1.5b

Bij het openingsgesprek van dit onderzoek is door GZB aangegeven met welke maatschappelijke relevante onderwerpen GZB van doen heeft. Het onderwerp werkdruk blijft voor het centrum een aandachtspunt onder andere naar aanleiding van Medewerkers Tevredenheid Onderzoeken.

B.6. Verwijzen naar en claimen van accreditatie RvA-VR003

Op de website van RIVM-GZB zijn geen meldingen over de accreditatie aangetroffen.

C. Sturing en metingen

C.1. Beleid en doelstellingen 4.2.2 4.2.3 4.2.4

Naast de RIVM brede kwaliteitsverklaring is er een aanvullende verklaring voor GZB, dit is adequaat.

C.2. Interne audits 4.14

C.5. Corrigerende en preventieve maatregelen 4.11 4.12

C.6. Verbetering 4.7.2 4.10

De auditcyclus 2017 is door GZB geëvalueerd en geeft ook de motivatie voor het jaarplan 2018. Uit de evaluatie blijkt dat tot op subniveau van de ISO/IEC 17025 wordt geaudit (bijvoorbeeld tot 4.4.4). Uit het overzicht voor de verrichtingen blijkt dat van 2014 tot plan 2019 minimaal eenmaal per vierjaar de verrichtingen worden geaudit (voor BSI én PRS). De resultaten van de FCC audits leiden niet direct tot aansturing van het auditplan. In de evaluatie is een analyse aanwezig of er bepaalde ISO/IEC 17025 elementen extra aandacht behoeven. Dit betrof apparatuurbeheer, echter buiten het ISO/IEC 17025 gebied.

In 2017 waren er 18 audits gepland. Deze zijn alle uitgevoerd, één met vertraging.

Auditverslag 2018-03

Het proces bevat een vastgelegde auditopdracht die wordt voorgesproken met de auditoren.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

De auditopdracht bevat welke SOP's betrokken zijn, het voorgaande auditverslag, de eerdere verbeterformulieren, de te auditen ISO/IEC 17025 onderwerpen, de auditprocedure en toets aan operationaliteit van de norm/actualiteit, de technische inhoudelijk punten en het rapportageformat. Het auditverslag d.d. 23-01-2018 bevat 1 verbeterpunt en 4 afwijkingen.

Het auditrapporttemplate bevat de gehele norm. Wat is geaudit is ingevuld, de rest is voor de leesbaarheid weggelaten.

Het is een duidelijk verslag met voldoende diepgang over de nieuwe HPLC die in gebruik is genomen (zie ook E2 over de flexibele scope).

Een van de verbeterpunten is actie A3 betreffende de onbekendheid van de procedure GZB-108. Uit de omvanganalyse blijkt dit niet bij andere testen voor te zijn gekomen. Het bedoelde ingebonden specifiek methode ontwikkeljournaal is gestart en in het Europese vrijgifte overleg is dit besproken. De actie sluit aan bij een eerdere actie op dit punt.

Auditverslag 2017-07

Betreft een adequaat verslag met 3 afwijkingen.

Een van de verbeterpunten is het duidelijk maken van de rollen bij de medewerker en de rollen in het LIMS (actie A3). Het betreft het goedkeuren van resultaten waar men zelf verantwoordelijk voor was (dus geen onafhankelijke toets bij goedkeur). De interne rollen zijn met betrokkenen besproken. Een tweede oorzaak was dat het LIMS deze dubbelrol niet uitsluit terwijl dat wel de bedoeling was. Hierop is een call naar de LIMS leverancier gestuurd.

De afwijking ligt vast in VBF 17-043. Op basis van de call (19-09-2017) is besloten de afwijking te sluiten. Bij het RvA-onderzoek bleek er geen aantoonbare vordering van deze call te zijn. Hoewel de call nog open stond is de afwijking gesloten. Hierdoor is er door KAM geen bewaking op deze actie meer (behoudens bij de volgende interne audit). Ingezien zijn afwijkingen waarbij expliciet is aangegeven dat de implementatie op een voorgenomen datum moet worden getoetst. VBF 17-043 afhandeling wordt beoordeeld als incident.

C.3. Directiebeoordeling 4.15

Een managementreview GZB 2017 d.d. 22-06-2018 is vastgelegd.

Het tot stand komen van dit document en de vaststelling zijn toegelicht.

De samenhang van de managementreview en het A3 jaarplan voor de afdeling en de individuele medewerkers is besproken. Onder andere de on-going ISO/IEC 17025 onderwerpen en de extra activiteiten uit het A3 jaarplan en de tijdcyclus van deze twee onderwerpen.

Vanuit de managementreview, waar mogelijk, wordt aangegeven waar er een koppeling is met het A3 jaarplan. De evaluatie van de acties uit 2016 betreffen de A3 gerelateerde onderwerpen. Voor de evaluaties die met - of +/- zijn beoordeeld is een samenvattende tabel van verbetermaatregelen opgenomen.

Een bijzonderheid lijkt de 20 % meer acties aan corrigerende maatregelen en preventieve maatregelen. Toegelicht en aangetoond is dat het met name een "uitwaaiing" van acties betreft die meerdere oorzaken hebben en meer een teken van grondigheid zijn dan van toename van maatregelen. Aangegeven is dat de klanten tevreden zijn. Bij klanten en intern zijn er wel opmerkingen over de levertijden.

C.4. Behandeling klachten en afwijkingen 4.8 4.9 5.9.2

Over 2017 zijn geen klachten ontvangen.

Er is één afwijking vastgesteld met betrekking tot de kwaliteitsbeheersing, zie B_GKN_01.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

D. Personele middelen

D.1. Beschikbaarheid, contract 4.1.5a 5.2.3

Binnen BSI is een reorganisatie uitgevoerd die heeft geleid tot een andere bezetting, i.h.b. bij screening (buiten de ISO/IEC 17025 accreditatie).

Er wordt gewerkt aan het breder inzetbaar maken van de medewerkers. Met de vlootshouw wordt de toekomstige behoefte aan personeel en kwalificaties gemonitord en bijgestuurd.

De resultaten van het medewerkerstevredenheidsonderzoek geven een score van 7.4 waarbij werkdruk wel een van de aandachtspunten is.

E. Methoden

E.1. Vastgesteld en geschikt 5.1.2 5.4.1 5.4.2 5.4.3 5.4.4 5.4.5 5.4.6

E.2. Gedocumenteerd 5.4.1

De werkwijze van de toepassing van de flexibele scope is nagegaan voor houdbare bloedproducten (GZB-024). De flexibele scope wordt toegepast als er een reden is om een volledige validatie uit te voeren. In dit geval de aanschaf van een nieuwe HPLC. Dit is een aparte toepassing van de flexibele scope, maar GZB blijft hiermee aan de veilige kant om op een beheerste manier technische veranderingen in de verrichtingen te implementeren.

Er is een onderzoeksplan vastgelegd. Dit is het beheer van het project. Er was tijdsdruk op het project doordat het dure geplande onderhoud van de oude HPLC niet meer geïnvesteerd wenste te worden. Binnen de eigen regels van maximaal een maand uitloop van het geplande onderhoud is het project gerealiseerd. Deze uitloop is gemotiveerd en vastgelegd.

Het validatieprotocol, op basis van GZB-108, geeft de eisen en hoe de metingen moeten worden uitgevoerd.

Het validatierapport geeft de meetresultaten. Alleen voor juistheid van Albumin is de eis niet gehaald. De juistheid zit aan de veilige kant in verband met het mogelijk foutief goedkeuren van de geneesmiddelen van een fabrikant. Besloten is om gedurende een jaar data te verzamelen en te overleggen met de fabrikant over de methode.

Over de flexibele scope uitbreiding is een interne audit uitgevoerd, zie C2 Auditverslag 2018-03. Hierin waren afwijkingen vastgesteld. De afwijkingen die met de nieuwe methode samenhangen zijn opgelost voor toekenning van de flexibele scope op 27-02-2018. Overige algemene afwijkingen volgen de normale route.

F. Middelen en voorzieningen

F.5. Inkoop 4.6

De managementreview bevat de leveranciersbeoordeling van de RIVM interne leveranciers.

Bij een min score volgen er acties. Er is geen RIVM brede consolidatie over meerdere afdelingen van de beoordeling van de interne leveranciers.

De lijst met goedgekeurde externe leveranciers is opgenomen in de managementreview. De goedkeuring is gebaseerd op het bestelsheet GZB 2018 waar beoordeeld is op te laat of fout geleverd.

F.6. Uitbesteding 4.5

De uitbesteding van verrichting 2 en 9 is structureel geworden. Deze verrichtingen worden door GZB ingetrokken.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

G. Voortbrengingsproces

G.3. Contact / interactie met de klant tijdens proces 4.7.1

In de managementreview is aangegeven dat voor BSI met vier grote opdrachtgevers overleg heeft gevoerd en dat voor PRS vier (andere) opdrachtgevers over het algemeen tevreden zijn met de geleverde uitslagen, waarbij tijdig opleveren een aandachtspunt is.

H. Specifieke aandachtspunten

H.3. Laboratoria: Deelnemen Proficiency Testing en Interlaboratory Comparison 5.9.1b

Naar aanleiding van het plan uit B_GES_01 uit het vorige onderzoek is de operationaliteit nagegaan.

Voor inhalatie is het ringonderzoek vervallen en de verrichting ingetrokken.

Voor NIR en RAMAN is een vergelijkend onderzoek uitgevoerd, zie ook het verslag van vakdeskundige

5.1.2.e

Met het overzicht ringstudies verrichtingen 2011-2018 is de conclusie te trekken dat de verrichtingen minimaal eens in de vierjaar meedoen in een ringonderzoek of een vergelijkend onderzoek met andere laboratoria.

De voortgang van de ringonderzoeken wordt behandeld in de managementreview.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

Detail rapportage teamlid

Teamlid: 5.1.2.e
Onderwerp: Tabaksproducten

Waarnemingen

Gesproken met: 5.1.2.e

Beoordeelde verrichtingen van de scope

| | | | |
|-----|-------------------------------|--|-----------------------------|
| 14. | Sigaretten | Bepalen van het totale en het nicotine vrije droge rookcondensaat (NFDPM); gravimetrie | GZB-745 conform ISO 4387 |
| 15. | Shag | Bepalen van het totale en het nicotine vrije droge rookcondensaat (NFDPM); gravimetrie | GZB-746 conform ISO 15592-3 |
| 16. | Sigaretten en shag70,33 | Bepalen van het gehalte nicotine in rookcondensaat; GC/FID | GZB-747 conform ISO 10315 |
| 17. | | Bepalen van het gehalte water in rookcondensaat; GC-TCD | GZB-748 conform ISO 10362-1 |
| 18. | | Bepalen van koolmonoxide in tabaksrook; NDIR | GZB-749 conform ISO 8454 |
| 19. | Etiketten van tabaksproducten | Bepalen van de afmetingen m.b.v. schuifmaat en de tekstweergave; visuele methode | GZB-757 conform tabakswet |

Er zijn geen voorstellen voor wijzigingen in de scope en tevens zijn er geen afwijkingen in de beschrijving van de scope vastgesteld.

Beoordeelde dossiers (personeelsdossiers, werklijsten/monsters/objecten, test-/kalibratie-rapporten, apparatuur, etc.):

GZB 745, 746, 747, 748, 749 en 757.

Beoordeelde RvA-beoordelingselementen:

D. Personele middelen

D.5. Kwalificeren van personeel voor werkzaamheden (17025; 5.2.5 specifieke bevoegdheden)

De nieuwe medewerkers 5.1.2.e is ingewerkt door 5.1.2.e. Inwerken begonnen op 8/3/18 en 28/3/18 afgerond. Er is in het inwerkdossier een duidelijke verwijzing opgenomen naar de criteria waaraan het controlemonster tijdens het inwerken aan moet voldoen. De gegevens zijn op 14/4/18 gecontroleerd en geautoriseerd door 5.1.2.e en 5.1.2.e. Ruwe data van 28/3/18 ingezien en inderdaad uitgevoerd door 5.1.2.e en de resultaten voldoen aan de



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

gestelde criteria. Voor GZB-747 nicotine zijn de criteria teruggezocht in het voorschrift. De correlatiecoëfficiënt dient groter te zijn dan 0,995. Dit staat duidelijk in het voorschrift en dezelfde eis staat in het sjabloon dat gebruikt wordt. In de sequence wordt herhaaldelijk een controlemonster meegenomen. Dit mag maximaal 3 % afwijken van de waarde in de kalibratielij. Ook dit wordt in het Excel-file bijgehouden en staat ook als eis duidelijk in het voorschrift. Tijdens het inwerken blijkt hieraan voldaan te zijn. In het voorschrift is onder 7.2 dat standaard 3 elke 20 monsters dient te worden meegenomen.

E. Methoden

E.1. Vastgestelde en geschikte methoden

(17025; 5.1.2 ontwikkeling van methoden)

(17025; 5.4.1-4 selectie en methodeontwikkeling)

(17025; 5.4.5 validatie van methoden)

(17025; 5.4.6 bepaling van de meetonzekerheid)

Voor de verrichtingen GZB-745 en GZB-749 zijn vastgesteld dat ook in de nieuwe versie de prestatiekenmerken waaraan de rookmachine dient te voldoen duidelijk zijn vastgelegd.

E.2. Gedocumenteerde methoden

(17025; 5.4.1 selectie en methodeontwikkeling)

Van de verrichtingen 14-19 is vastgesteld dat er een actuele versie van het voorschrift aanwezig is waarin duidelijk is beschreven hoe de verrichting dient te worden uitgevoerd. De normen waarnaar verwezen wordt zijn de recentste die beschikbaar zijn. **ISO 10310** is tot voor kort steeds actief geweest in de betreffende normcommissies. Op dit moment wordt afgewogen of een rooktest die afwijkt van de ISO-norm maar het werkelijke rookgedrag beter simuleert te gaan invoeren.

F. Middelen en voorzieningen

F.1. Beschikbaarheid adequate middelen en voorzieningen

(17025; 4.6.2 inkoop van diensten en goederen / voldoen aan specificaties)

(17025; 4.6.3 inkoop van diensten en goederen / registraties goedkeuring)

(17025; 5.3 omgevingsomstandigheden)

(17025; 5.5.1 apparatuur / beschikbaarheid)

(17025; 5.5.2 apparatuur / kalibratieprogramma)

(17025; 5.5.3 apparatuur / bedieningsvoorschriften)

(17025; 5.5.4 apparatuur / unieke identificatie)

(17025; 5.5.5 apparatuur / onderhoud)

(17025; 5.5.9 apparatuur / buiten beheer geplaatst)

De zaal waarin de rooktesten worden uitgevoerd is goed gethermostatieerd en voldoet aan de eisen welke gesteld worden om deze testen te uitvoeren. De ruimte ernaast voldoet aan de eisen om de chromatografische verrichtingen uit te voeren.

De oude anemometer is buiten gebruik gesteld. Dit is duidelijk aangegeven. Intentie is deze voor eind januari gekalibreerd te hebben om de huidige anemometer te vervangen die nog tot eind januari gekalibreerd is. Het cert. nr. is: 39646.14 van 20/1/2016.

De ruimte waar de rookmachine is geplaatst is gethermostatieerd. Ruimte A3019. Temperatuur is 22,3 C en hiermee binnen de grens van 22,0 +/- 2 C. De luchtvochtigheid bedraagt 59 % en is daarmee binnen de 60 +/- 5 %.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

F.2. Kalibratie en herleidbaarheid van meetmiddelen

(17025; 5.5.10 apparatuur / tussentijdse controles)

(17025; 5.5.11 apparatuur / correctiefactoren)

(17025; 5.6 herleidbaarheid)

CO Kalbratiecertificaat 5,009 % is van 19/6/2017 en is goedgekeurd op 18/7/2017. Op het certificaat staat aangegeven dat de ervaring leert dat de concentratie stabiel is voor minimaal 36 maanden.

F.3. Blijvende geschiktheid van middelen en voorzieningen

(17025; 5.5.6 apparatuur / behandeling, transport en opslag)

(17025; 5.5.7 apparatuur / buiten gebruik gesteld)

(17025; 5.5.8 apparatuur / kalibratiestatus)

(17025; 5.5.12 apparatuur / beveiliging tegen bijstelling)

Op alle onder F2 genoemde instrumenten is duidelijk de kalibratiestatus aangegeven.

G. Voortbrengingsproces

G.6. Uitvoering van het werk

(17025; ---)

De sequence van monitoring sigaretten 2018 dag 1 is ingezien. Uitgevoerd op 11 april 2018.

Het controlemonster heeft een CO waarde van 13,7 mg/sigaret. De uitvoering komt geheel overeen met het voorschrift.

G.7. Controles van het proces en de kwaliteit

(17025; 5.9 kwaliteitscontroles)

Eerstelijnscontroles.

De eerstelijnscontrolekaart van verrichting CO is ingezien. Nog geen afwijkingen voorgekomen. De kaart is actueel en er zijn geen afwijkingen in het gebruik en de procedure waargenomen. Vervolgens vastgesteld dat de 1 x 3 SD en de 4 x 1 SD effectief werken en dat kaart goed beveiligd is. Vervolgens van de filters die van deze meetserie zijn gebruikt de nicotinemetserie nagekeken. Het nicotinegehalte van het controlemonster bedroeg 1,63. Deze valt net buiten 1 SD. In de kaart een afwijking gezien op 3 augustus 2017. De nicotinewaarde bedroeg 1,578 mg/sigaret. Hiervan is een afwijking beschreven. In het afwijkingsformulier is uiteengezet dat de afwijking 0,044 mg/sigaret bedroeg. Wanneer wordt aangenomen dat deze waarde bij de bevonden waarden zou moeten worden opgeteld dan is er geen enkele sigaret boven de wettelijke waarde. Daarom de getallen geaccepteerd. Alle waarden bleven namelijk onder de 1,0 mg/sigaret.

Ook de controlekaart van nettoteer is ingezien. Er zijn geen uitbijters, wel een keer 4 x achtereen > 1 SD. Dit is wel door het systeem gezien er is echter geen actie vastgelegd. De keer erop was het systeem weer binnen de grenzen. Het gemiddelde nettoteergehalte bedroeg 13,65 mg/sigaret. De SD bedroeg 1,21 (ongeveer 8 %). Ook de kaart van het aantal trekjes en het watergehalte ingezien. Ook in het watergehalte is een 4 x 1 SD afwijking. Ook hiervoor geen afwijkingformulier geschreven. De afwijking is van 25/1/2018 en vond plaats bij 5129. Gehalte bedroeg 1,77 mg/sigaret bij een gemiddelde waarde van 2,18 mg/sigaret. De relatieve afwijking bedraagt ongeveer 20 %. Er is bij beide 4 SD overschrijdingen geen zichtbare actie ondernomen (**NCB_GKN_01**).

Dit is niet conform de eigen procedure GZ1-756 en NEN 6603. Ook de procedure voor de blancobepaling is ingezien. De blanco's worden kritisch beschouwd en op duidelijke wijze vastgelegd.

G.8. Rapportage van de resultaten van het werk

(17025; 5.10 rapportage)

Het digitaal rapporteren is nog in ontwikkeling. Het LIMS is nog hetzelfde als de afgelopen jaren. Doel is om de rapportage hierin te automatiseren. Om de controle eenduidig te maken wil de instelling dat de



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

gegevens via de common entry van de industrie worden ingelezen. Omdat de industrie echter niet voldoende gedetailleerde informatie levert is dit op dit moment nog niet goed mogelijk. In de oude situatie stonden de te controleren gegevens op het pakje en kon de handhaving op die gegevens plaatsvinden.

Vervolgens resultaten van intens regime meting ingezien. De klant was het ministerie VWS. In de meetseries is de controlesigaret CM8 meegenomen die ook in het geaccrediteerde gedeelte van de scope wordt meegenomen. Er is een achttal metingen uitgevoerd. Hiermee kan een controlekaart worden gestart.

Het rapport waarin deze gegevens zijn verwerkt is opgemaakt door [5.1.2] Vervolgens met haar gesproken en vastgesteld dat er geen ander rapport is verstuurd dan hetgeen ook op de website is gepubliceerd.

<https://www.rivm.nl/Onderwerpen/T/Tabak/Filterventilatie/Meetresultaten_van_TNCO>

In de rapportage wordt op geen enkele wijze verwezen naar het geaccrediteerd zijn van het RIVM voor de metingen aan sigaretten. Dit zou voor dit specifieke onderzoek ook onterecht zijn omdat het RIVM vooralsnog voor de Canadian Intense methode geen accreditatie heeft aangevraagd.

Vervolgens de meetserie van monitoring sigaretten 2018 dag 1 ingezien. De resultaten voor [5.1.1.c] bedroeg 12,0 mg voor netto teer. Voor [5.1.1.c] lab nr. [5.1.1.c] bedroeg het gehalte teer 11,5 mg/sigaret. Omdat de resultaten van 2018 nog niet zijn gerapporteerd kon niet worden vastgesteld hoe deze getallen naar buiten zijn gerapporteerd en of het geaccrediteerd zijn voor deze verrichting in de rapportage wordt vermeld.

G.10. Registraties inzake het proces

(17025; 4.13 beheer van registraties)

De ruwe data van het ringonderzoek EUCS2017 zijn vlot terug vindbaar en komen overeen met de getallen welke gerapporteerd zijn aan de ringonderzoeksorganisator.

H. Specifieke aandachtspunten

H.3. Laboratoria: Deelnemen Proficiency Testing en Interlaboratorium vergelijkingen

(17025; 5.9.1b deelname aan ringonderzoeken)

EUCS 2017: Voor de roterende rookmachine is meegedaan. Voor de lineaire is niet meegedaan. Deze wordt vooralsnog alleen gebruikt voor research maar de intentie is om mee te doen met het komende ringonderzoek, maar het lijkt dat de monsters onderweg zijn opgehouden. De organisatie wil eerst vaststellen door vergelijking van de resultaten voordat de lineaire rookmachine in gebruik wordt genomen voor onderzoek onder accreditatie.

Alle Z-scores < 1. Hierom geen verdere actie. Het onderliggende rapport kon snel getoond worden. Vier van de vijf verrichtingen zijn positief. Water is zowel beetje positief als negatief.

De trend wordt op dit moment op het oog bijgehouden. Gezien de mooie resultaten kan hiermee nu nog akkoord worden gegaan, maar duidelijk is dat een trendcontrole gewenst is.

De ESTA studie 2017 shag. Drie soorten vloeit. Lab code 40. Cochran uitbijter voor nicotine. En een keer voor CO. En voor het aantal trekjes. En een straggler (afwijking tussen 1 en 5 %) voor gewicht.

De afwijking voor de opgegeven gehalten is voor nicotine minimaal 0,1 mg/shagje en voor teer en koolmonoxide 1 mg/shagje. De spreiding in het ringonderzoek over de 5 meetdagen in het ringonderzoek bedraagt: 0,09 mg/shagje nicotine voor vloeit A en voor Nederlandse vloeit 0,08. Het gemiddelde was wel juist. De Z-score varieerde tussen -1,6 tot 2,2. Het gemiddelde gehalte bedroeg 1,25 mg nicotine per shagje. Ook deze resultaten voldoen. Ook voor alle andere componenten resultaten met Z-scores tussen -2 en +2. De conclusie is daarom dat het programma en de resultaten van de ringonderzoeken dekkend zijn voor de scope van de tabaksanalyses.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

Detail rapportage teamlid

| | |
|-------------------|---|
| Teamlid: | 5.1.2.e |
| Onderwerp: | Technische verrichtingen ISO 17025:2005 |

Waarnemingen

Algemeen:

Het Centrum Gezondheidsbescherming, afdeling BSI onderzoekt onder andere op het gebied van immunologische producten, de werkzaamheid, de samenstelling, de identiteit en de thermostabiliteit van een aantal vaccins voor de Europese markt. Hiervoor controleert men of de specificaties die zijn vermeld door de fabrikant, en zijn bepaald en getoetst door het laboratorium van die fabrikant, overeenkomen met de opgegeven specificaties van het product.

Dit RvA-controleonderzoek berust op een steekproef. Het onderzoek is in een constructieve en open manier verlopen. Het is een punt van aandacht dat tegen de 2005 versie van de ISO17025 is geaudit en dat het laboratorium zich moet realiseren dat een inhaalslag gemaakt dient te worden naar de 2017 versie van deze norm.

Het laboratorium is reeds zijn vijfde ronde van accreditatie aan het doorlopen.

Gesproken met

| | |
|-----------|------------|
| ❖ 5.1.2.e | [Redacted] |
| ■ | [Redacted] |
| ■ | [Redacted] |
| ■ | [Redacted] |
| ■ | [Redacted] |
| ■ | [Redacted] |
| ■ | [Redacted] |
| ■ | [Redacted] |
| ■ | [Redacted] |

Beoordeelde documenten/verrichtingen

- ❖ GZB-053, eigen methode. Bepaling van de identiteit van hepatitis B oppervlakte antigeen (HbsAg) in RECOMBI-VAX HB PURIFIED Form III; SDS-PAGE en zilverkleuring. Versie 8.
- ❖ GZB-054, eigen methode. Bepaling van de identiteit van hepatitis B oppervlakte antigeen (HbsAg) in RECOMBI-VAX HB PURIFIED Form III; SDS-PAGE en Western Blot. Versie 8.
- ❖ GZB-065, eigen methode. Relatieve sterktebepaling van Hepatitis B vaccin (rDNA) met behulp van indirecte ELISA met fluorescentiedetectie. Versie 6.
- ❖ GZB-175, eigen methode. Bepaling van de werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de rubella component in vaccins; de cell culture infective dose 50 assay. Versie 12.
- ❖ GZB-070, eigen methode. Relatieve sterktebepaling van humaan papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16, 18 virus-like partikels m.b.v. indirecte Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA). Versie 7.
- ❖ GZB-174, eigen methode. Kwantitatieve bepaling van de zuiverheid en het percentage intact L1-protein in monovalente bulken van het humaan papilloma virus vaccin; SDS-PAGE met Coomassie-kleuring. Versie 9.
- ❖ GZB-069, eigen methode. Identiteit- en sterktebepaling van Rotavirus vaccin d.m.v. replicatie van het virus in een Vero-celcultuur gevolgd door kwantitatieve RT-PCR. Versie 8.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

- ❖ GZB-032, eigen methode. Kwantitatieve bepaling van antilichamen tegen Hepatitis A virus (anti-HAV) in gammaglobuline preparaten; enzyme immuno assay. Versie 9.
- ❖ GZB-060, eigen methode. Kwantificering van Parvo B19 DNA in plasmapools; lightcycler. Versie 9.
- ❖ GZB-184, eigen methode. Anti-HIV 1/2 bepaling in plasmapools m.b.v. de Genescreen Ultra HIV Ag-Ab kit. Versie 6.
- ❖ GZB-011, eigen methode. Detectie van HCV RNA in plasma (pools): COBAS TaqMan. Versie 8.

Rapportage tegen de RvA beoordelingselementen

C. Sturing en metingen

C2. Interne audits

Interne audits worden uitgevoerd, maar de frequentie is relatief laag. Het kan wel voorkomen dat de interne audit één keer per twee jaar wordt uitgevoerd (bijvoorbeeld bij de detectie van parvo B19), tot één keer per vier jaar. De laatste audits voor de detectie van anti-HIV in plasmapools zijn uitgevoerd in 2010 en 2014. De bij deze laatste interne audit gevonden aandachtspunten zijn tijdens deze RvA-beoordeling niet eenvoudig terug te vinden. De diepgang van de audits is beperkt. Er wordt wel gekeken naar het onderhoud van de apparatuur in de ruimte, maar minder aandacht of de formules die worden gebruikt nog kloppen, en of de SO- validaties actueel zijn. Hierdoor is een trendanalyse over de diverse interne audits, niet eenvoudig uit te voeren.

D. Personele middelen

D.4 Deskundigheid van personeel

De uitvoerende onderzoekers hebben een aantal specifieke testen onder hun hoede en zijn zeer ervaren in het uitvoeren van de werkzaamheden. Er wordt netjes en overzichtelijk gewerkt aan de hand van SOPs en voorgedrukte labjournaals. Alle vragen konden direct worden beantwoord. Testen staan onder supervisie van een wetenschappelijk medewerker. Deze parafeert het labjournaal en ziet toe op geparafeerde veranderingen van vastleggingen en wijzigingen in de uitvoering.

De geïnterviewde wetenschappelijk medewerkers (5.1.2.e) beschikken over de nodige kennis om de testen te kunnen beoordelen qua geschiktheid, interpretatie, uitvoering en conclusies.

E. Methoden

E.1 Vastgestelde en geschikte methoden

De gebruikte methoden zijn zeer uitgebreid en volledig beschreven tot in het kleinste details, in de SOP die de afdeling gebruikt. Ook de labjournaals zijn voorbedrukt, zodat er een uniformiteit is met de gebruikte methode. Voor de statische analyse wordt het programma Combistats gebruikt.

Het is belangrijk dat men zich realiseert dat een aantal verrichtingen zeer infrequent worden uitgevoerd, bijvoorbeeld de PCR voor de detectie van parvoB19 slechts twee keer per jaar, en de rondzendingen slechts één keer per twee jaar worden aangeboden. De afdeling maakt gebruik van reagentia die in het



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

algemeen, zonder inkeuring worden gebuikt. Men controleert wel de bijsluiters. De afdelingsleiding gaat er van uit dat door gebruik te maken van de aanwezige controles in de uit te voeren test, afwijkingen gedetecteerd worden. Men voert voor de meeste verrichtingen, waar mogelijk, een trendanalyse uit om informatie over de uitgevoerde test, te verzamelen. Dit is ingezien en akkoord. Men handelt accuraat op gevonden afwijkingen.

-GZB-060, eigen methode. Kwantificering van Parvo B19 DNA in plasmapools; lightcycler. Versie 9. Deze methode is ingezien. Men maakt gebruik van de 5.1.1.c 5.1.1.c 5.1.1.c) en de 5.1.1.c). De ruimtelijke indeling voor het uitvoeren van deze amplificatie-technieken is conform de eisen die de wetenschappelijke vereniging stelt. De data uit de ABI7500 worden via een USB-stick gekopieerd voor nadere analyse. Het laboratorium is hier verder niet in geautomatiseerd. Criteria zijn duidelijk geformuleerd. Men heeft met succes geparticipeerd aan de ringstudie PTS170 NATB19 via EDQM. Resultaten ingezien. Een runcontrole-trend wordt bijgehouden (EP-BRP standaard). Op een analoge manier wordt ook GZB-011 uitgevoerd.

-GZB-184, eigen methode. Anti-HIV 1/2 bepaling in plasmapools m.b.v. de Genescreen Ultra HIV Ag-Ab kit. Versie 6. Men screent plasmapools van 5.1.1.c en enkele plasmapools uit de USA voor 5.1.1.c Als runcontrole wordt een materiaal uit de rondzending gebruikt. De laatste interne audit is uit 2014! Zie H3.

- GZB-070, eigen methode. Relatieve sterktebepaling van humaan papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16, 18 virus-like partikels m.b.v. indirecte Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA). Versie 7. In deze methode kijkt men naar de relatieve sterkte van de HPV types 6, 11, 16 en 18. Men heeft dit nu uitgebreid met de types 31, 33, 45, 52 en 58 in GZB-193. Er wordt een monoclonaal gebruikt in een sandwich ELISA die het antigeen in het lineaire gebied kan meten. Aanpassing van de meting door over te gaan naar fluorescentie omdat de fabrikant dit kan robotiseren. Trendanalyse van runcontrole over periode van tien jaar gezien. De test wordt ongeveer één keer per maand uitgevoerd. Voor de zuiverheid van de diverse L1 eiwitten in het HPV-vaccin wordt gebruik gemaakt van een monoclonaal. Zuiverheid is meer dan 80% afhankelijk van het type HPV, kan zelfs tot meer dan 95% zijn (GZB-174).

-GZB-069, eigen methode. Identiteit- en sterktebepaling van Rotavirus vaccin d.m.v. replicatie van het virus in een Vero-celcultuur gevolgd door kwantitatieve RT-PCR. Versie 8. Binnen deze test wordt gebruik gemaakt van de reagentia van de fabrikant. Het virus wordt op cellen gebracht voor uitvoeren van een infectie. In het protocol wordt nu overgegaan naar de QUANTstudio en een meer geoptimaliseerde PCR test. Validatieprotocol ingezien (d.d. 7 juni 2018 LM/VP.069a).

- GZB-175, eigen methode. Bepaling van de werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de rubella component in vaccins; de cell culture infective dose 50 assay. Versie 12. Binnen dit protocol worden RK13 cellen geïnfecteerd met rubella virus dat m.b.v. monoclonalen voor mazelen en bof, uit het BMR-vaccin of het BMR-VZV-vaccin wordt gehaald. Na neutralisatie dus een infectie. Men neemt iedere keer een controle mee en corrigeert hiermee voor de kwaliteit van de cellen, zodat er een juiste virale titer kan worden bepaald.

-GZB-053, eigen methode. Bepaling van de identiteit van hepatitis B oppervlakte antigeen (HbsAg) in RECOMBI-VAX HB PURIFIED Form III; SDS-PAGE en zilverkleuring. Versie 8. EN -GZB-054, eigen methode. Bepaling van de identiteit van hepatitis B oppervlakte antigeen (HbsAg) in RECOMBI-VAX HB PURIFIED Form III; SDS-PAGE en Western Blot. Versie 8. Met beide methoden kijkt men naar de kwaliteit van het vaccin, enerzijds door te kijken naar eventuele verontreinigingen door gist, dus



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

zuiverheid, en anderzijds naar de grootte van het product. Beide op eiwitniveau, respectievelijk een Western-blot en een zilverkleuring. Dit zijn standaard technieken binnen een laboratorium. Data zijn duidelijk omschreven.

E.2 Gedocumenteerde methoden

De beschikbare documentatie is duidelijk leesbaar en de protocollen zijn gedetailleerd, maar mist soms de kleine details die van belang zijn om een compleet beeld te genereren, zoals welk HBsAg wordt verkregen en voor welk genotype. Dit betreft ook voor de detectie van parvovirus B19 en de specificiteit van de test die wordt gebruikt. Veel informatie is wel in de bijsluiters op internet te vinden.

E.3 Bekend bij klant, gepubliceerd

Er is geen informatie beschikbaar of de gebruikte methode reeds in de literatuur beschreven is. In de onderzochte methoden is er een directe vergelijking met de methode die ook door de klant is gevolgd en aanbevolen, uitgevoerd. De doelstelling van dit project is om te bepalen of de waarde die de opdrachtgever/klant heeft bepaald, correct is.

F. Middelen en voorzieningen

F.2 Kalibratie en herleidbaarheid van meetmiddelen

Pipetten worden gescheiden gehouden van andere werkzaamheden van andere units die gebruik maken van dezelfde laboratoriumruimtes. Kalibratie van de pipetten wordt uitgevoerd door 5.1.1.c (RvA K016), waarbij niet gekeken wordt naar "as found". Men heeft dit nader geformuleerd in een document/memo van 5.1.2.e uit 2017, waarin redenen worden genoemd die de reden voor het niet kalibreren "as found" verder beargumenteren. Hierbij worden allerlei controlemechanismen genoemd die tijdens het uitvoeren van de testprocedure ter beschikking staan. Dit is een legitieme redenatie, echter dit document heeft geen enkele status in het documentbeheerssysteem (aandachtspunt).

Thermometers en thermokoppels gebruikt door het 5.1.1.c temperatuurregistratiesysteem, worden gekalibreerd door de firma 5.1.1.c (RvA K088). De CO2 stoven worden ook door de firma 5.1.1.c nader bekeken, maar niet onder RvA-accreditatie. De temperatuur van koelkasten en vriezers in het laboratorium waar de monsters, standaarden en controles worden opgeslagen, worden gemonitord door 5.1.1.c 5.1.1.c wordt gebruikt voor het gehele RIVM terrein.

G. Primair proces

G.6 Uitvoeren van werk

Verrichtingen in het kader van de Europese Vrijgifte worden strikt uitgevoerd volgens vastgelegde SOPs. Alle informatie wordt nauwgezet weergegeven in papieren labjournaals en door de leidinggevende afgetekend voor akkoord. Data wordt door een tweede analist nagekeken.

G.8 Rapportage

Uitslagen die door het Centrum Gezondheidsbescherming, Productsamenstelling en Productveiligheid worden afgegeven voor de vrijgifte van producten, ingezien. Hierin wordt het RvA logo met nummer L098 correct gebruikt.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

G.9 Beoordeling en review van resultaten, nemen van beslissingen

De onderzoekmedewerker legt bevindingen en resultaten vast in het labjournaal. Eventuele vergissingen worden doorgehaald op een manier dat het doorgehaalde leesbaar blijft en zijn voorzien van de paraaf. Een tweede testuitvoerder controleert de resultaten op een onafhankelijke manier. De wetenschappelijke medewerker controleert ook nogmaals de resultaten. De data en resultaten worden getoetst aan de vastgelegde validiteitscriteria.

H. Specifieke onderwerpen

H3. Deelname aan proficiency testing en interlaboratorium vergelijking.

Het laboratorium participeert in alle ringonderzoeken die worden georganiseerd en die relevant zijn voor de verrichtingen uit de scope. Veel van deze rondzendingen liggen vast binnen de geldende wet- en regelgeving. Zoals bijvoorbeeld de participatie aan de parvoB19 rondzending die door het Paul-Ehrlich Instituut en de EDQM wordt georganiseerd. Uitslagen worden besproken en zijn akkoord.

Dit is niet mogelijk voor alle verrichtingen. Het laboratorium participeert daarnaast in een *interlaboratory comparison* waarbij de waarde die het laboratorium van de fabrikant heeft bepaald, wordt vergeleken met de waarde die het laboratorium zelf bepaald. Hierbij worden wel frequent identieke reagentia gebruikt. Dit is eigenlijk de "core"-business van dit RIVM-laboratorium.

Voor een aantal verrichtingen, zoals het bepalen van de relatieve sterkte van een vaccin (GZB-065, 070, 193, 69), is dit de enige mogelijkheid tot vergelijking.

H4. Laboratorium: bepalen van meetonzekerheid

Het laboratorium bepaald niet op regelmatige intervallen de meetonzekerheid van de verrichtingen die zij uitvoert. Men gebruikt de data van de leverancier van de reagentia om de kwaliteit te garanderen. De meetonzekerheid is van beperkte waarde, echter van belang is dat de analytische ondergrens van diverse verrichtingen (HCV PCR of HBsAg) wel duidelijk wordt gedefinieerd.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

Detail rapportage teamlid

Teamlid: 5.1.2.e
Onderwerp: Productsamenstelling

Waarnemingen

Project: L098
 Locatie: RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming afdeling Productsamenstelling
 Datum beoordeling: 14-6-2018

Detail rapportage teamlid

Teamlid: 5.1.2.e
Onderwerp: Productsamenstelling

Opmerking vooraf:

In afstemming tussen RvA en RIVM is het onderdeel Bloedproducten deze audit niet aan de orde gekomen. Bij aanvang van de audit bleek dat het scope onderdeel 'Inhalatiepreparaten beoordeling' en het onderdeel 'Karl Fisher water bepaling' al meer dan een jaar uitbesteed worden. Opgave van en/of navraag over langdurige uitbesteding zou een vast onderdeel kunnen zijn van het overleg tussen RvA en auditee bij de planning van de audit.

Waarnemingen

Beoordeelde verrichtingen (documenten) van de scope geldig 29-3-2017 tot 1-9-2020

Met # is aangegeven het verrichting nummer in de scope

GZB-108 v15 Opzetten, valideren en onderhouden van methoden binnen project Europese Vrijgifte
 GZB-605 v6 Validatie van meet- en analysemethoden
 GZB-110 v8 Procedure voor evaluatie van resultaten die niet aan de gestelde specificatie voldoen
 GZB-618 v9 Onderzoeksplan opstellen, wijzigen en dossier samenstellen binnen afdeling GZB-PRS
 GZB-666 v9 Personeel PRS ISO17025 (introductie en bevoegdheden)
 GZB-902 v5 Interne audit
 GZB 903 v6 Kwaliteitsverbetering

- #4 GZB-651 v6 Dichtheidsmeting van vloeistoffen
- #5 GZB-638 v7 pH-meting
- #7 GZB-700 v7 Watergehalte volumetrisch: semi-microbepaling (wordt momenteel uitbesteed)
- #8 GZB-610 v7 DLC: Bepaling van de identiteit, zuiverheid en het gehalte van substanties
- #9 GZB-619 v8 HPLC: bepaling van de identiteit en het gehalte van substanties
- #10 GZB-621 v8 UV/VIS-spectrometrie: Bepaling van het gehalte van substanties

Gesprekspartners:

5.1.2.e
 [Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

5.1.2.e

Rapportage tegen de criteria van ISO/IEC 17025:2005 en tegen de RvA beoordelingselementen

C.2 Interne audits

Interne audits worden uitgevoerd per verrichting of per cluster. Gezien is de procedure GZB-902 Interne audit (geen opmerkingen). Met 5.1.2.e is ingezien de audit planning en een tweetal rapporten van interne audits:

- Interne audit nr. 18-07 uitgevoerd 4-6-2018 m.b.t. Inkoop en Uitbesteding. Hierin is onder meer nagegaan hoe de uitbesteding van de 'Inhalatiepreparaten beoordeling' naar een OMCL lab in Sarajevo en de 'Karl Fisher water bepaling' naar een KNMP lab in Den Haag heeft plaats gevonden. De procedures zijn goed gevolgd en opdrachtgevers zijn op de hoogte gesteld van de uitbesteding. Audit is snel gerapporteerd, met betrokkenen besproken en afgetekend, geen opmerkingen.
- Interne audit NIR, RAMAN, IR d.d. 4-4-2017; door de interne auditor werd als afwijking gevonden dat de eisen niet meer in overeenstemming waren met de recent aangepaste Ph Eur. Dit is met een 4-O systematiek en met Verbeterformulier 17-015 geanalyseerd en verholpen. Geen opmerking hierover.

C.5 Corrigerende en preventieve maatregelen

Ingezien zijn de voorschriften GZB-110 'Out of Specs' en GZB-903 'Kwaliteitsverbetering' welke de eisen van normelementen 4.8 t/m 4.12 omvatten. Geen opmerkingen hierover.

Getoond werd een omvangrijk Excel document met daarin een overzicht van aangemelde, lopende en afgesloten projecten, meldingen en verbeteractiviteiten.

Qua uitvoering in de praktijk is samen met 5.1.2.e en later met 5.1.2.e nader ingezoomd op een aantal voorbeelden van verbeterprojecten en Out of Specs analyses. Bekeken zijn als steekproef VBF17-038 Stickers gevaarlijke stoffen, VBF17-040 Balans afwijking en OOS EP 2017-006 Chromatogram lactucine is anders dan verwacht volgens Ph Eur. Geen opmerkingen.

D.4 Opleiding en training

Gevraagd is naar de opleiding bij enkele van de gesprekspartners. De opleiding is adequaat.

D.5 Kwalificeren voor werkzaamheden

Ingezien met 5.1.2.e is het register van de bevoegdheden, dat wordt bijgehouden door 5.1.2.e. Mevr. 5.1.2.e is bekwaam en bevoegd voor o.a. het verrichten van de dichtheidsmeting. 5.1.2.e is bekwaam en bevoegd voor de pH metingen. 5.1.2.e is bekwaam en bevoegd voor de UV-VIS metingen. Tevens is de bijbehorende procedure GZB-666 gezien. Geen opmerkingen.

E Methoden

E.1 Vastgesteld en geschikt

Qua validatie van onderzoeksmethoden is gekeken naar het opstarten / valideren van de digitale dichtheidsmeter Research Project RP 2013-008 met verslag GZB-F60713. Ook het daaraan voorafgaand onderzoeksplan is ingezien. Bij de vorige RvA-beoordeling was nadrukkelijk gekeken naar de validatieprocedures en naar de meetonzekerheid. Geen opmerkingen momenteel.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

E.2 Gedocumenteerde methoden

Voor de document beoordeling van de verrichtingen is een aantal voorschriften beoordeeld. Deze zijn opgesomd onder 'Beoordeelde verrichtingen (documenten) van de scope' zie hierboven.

Waar nodig is ter plekke uitleg gevraagd aan de uitvoerder of beheerder van betrokken apparatuur of verrichting. Geen opmerkingen over inhoud of versiebeheer en er zijn alleen geldige versies aangetroffen.

Voor alle (ook voor de in de Ph Eur uitgebreid omschreven verrichtingen) zijn duidelijke RIVM voorschriften aanwezig, behalve voor het scope element 'Inhalatiepreparaten: Aerodynamische beoordeling van fijne deeltjes en bepaling van de dosis en deeltjesgrootteverdeling; impinger en impactor methode conform EP 2.9.18, EP-monografie 0671'.

Bij navraag kon wel de geldige Ph Eur getoond worden met de betrokken pagina's. Het niveau van de medewerkers is ruim voldoende om rechtstreeks vanuit de Ph Eur te werken. Niet nader onderzocht is de validatie van de aangeboden impinger en impactor technieken, uit literatuur blijkt dat het een zeer complexe onderzoeksmethode is. Zie ook G6 hieronder.

F Middelen en voorzieningen

F.2 Kalibratie en herleidbaarheid

Met 5.1.2.e is gekeken naar het beheer van de gecertificeerde standaarden. Een digitaal overzicht is aanwezig in het programma GROS. Hierin zijn niet alleen de gecertificeerde standaarden / chemische stoffen opgenomen maar ook de daarop geijkte huisstandaarden. Als steekproef is gekeken naar het certificaat van α -pyridinoline valerophenone. Ook het uitgiftebeheer van deze standaarden is bekeken. De opslag van de standaarden is gelijk gebleven aan de situatie tijdens de vorige audit en is toen geïnspecteerd. Er zijn geen opmerkingen of afwijkingen t.a.v. de norm.

Tevens is gekeken naar het beheer van de gekalibreerde gewichten en van de controle gewichten. Het kalibratiecertificaat van het 5 mg gewicht FREF0086 is gezien en in orde. Gevraagd naar de opslag van de kalibratie gewichten werd door de 5.1.2.e een zeer rommelige kast getoond, waar de gewichten op ongestructureerde wijze waren opgeslagen tussen af te voeren dozen etc. Het opgevraagde kalibratiegewicht FREF0009 kon met enige inspanning worden gevonden.

Aandachtspunt: Het fysieke beheer van de kalibratie gewichten is erg rommelig en behoeft verbetering.

F.3 Blijvende geschiktheid (onderhoud apparatuur en hulpmiddelen, veiligheid)

Gezien zijn de logboeken / onderhoudsboeken van de 5.1.1.c 5.1.1.e digitale dichtheidsmeter, laatste onderhoud was 29-8-2017. Akkoord, geen opmerkingen.

Bekeken zijn ook de logboeken van de pH meter, van de UV-VIS spectrofotometer en van de DLC apparatuur, geen opmerkingen.

De kalibratie van de pH meter is besproken met 5.1.2.e, de gevolgde procedure is conform voorschrift en vakinhoudelijk akkoord.

De periodieke controle van de UV-VIS spectrofotometer 5.1.1.c door middel van een golflengte controle met holmiumoxyde en een accuracy check / absorptie controle met dichromaatsoplossing werd op verzoek getoond door 5.1.2.e, geen opmerkingen.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

G Voortbrengingsproces

G.6 Uitvoering van het werk

Opmerking vooraf. Analyseapparatuur is niet altijd in bedrijf, dat is afhankelijk van het aanbod van opdrachten, dit beperkt de mogelijkheid van het onderzoeken van de feitelijke uitvoering van de onderzoeksmethode.

Bezien is de CH2016-006 dichtheidsmeting (de rapportage van vroeger gemeten resultaten). Dichtheidsmeting is vaak onderdeel van een groter rapport, zoals onderzoek CH 2016-06 dat op verzoek getoond werd. Akkoord, geen opmerking.

De microbepaling van water volgens 5.1.2.e is al enige tijd uitbesteed omdat volgens 5.1.2.a de aanvraagfrequentie laag is en er momenteel geen analist aanwezig is die bekwaam en bevoegd is. Dit is een aandachtspunt voor een volgende RvA-beoordeling.

Toevoeging van de teamleider: deze verrichting wordt door het RIVM ingetrokken. Hiermee komt het aandachtspunt te vervallen.

Wel gezien is de uitbesteding van de micro-water bepaling in 5.1.1.c (5.1.1.c poeder en de rapportage daarvan aan de klant, uitgevoerd in sept 2017. Geen opmerking daarover.

De heren 5.1.2.e en 5.1.2.a toonden desgevraagd de opstelling voor de inhalatiepreparaatbeoordeling, die werkt volgens het Anderson impactor principe. Het logboek is bijgehouden tot begin 2017 en de laatste metingen (apparatuur testen) zijn uitgevoerd in februari 2017. De echte specialist op dit onderzoeksgebied is niet meer bij het RIVM werkzaam.

Naar eigen zeggen is door de afdeling vanaf 2014 geen inhalatiepreparaten beoordeling meer uitgevoerd / gerapporteerd, evenmin is er deelgenomen aan rondzendingen. Een aanwezigheid in de scope is daardoor discutabel, jarenlang uitbesteden van een in de scope genoemde methode is niet gebruikelijk.

Aandachtspunt: Niet aangetoond kon worden dat de impinger en de impactor onderzoeksmethode voor inhalatiepreparaten momenteel nog door het RIVM laboratorium worden beheerst.

Toevoeging van de teamleider: deze verrichting wordt door het RIVM ingetrokken.

De praktische uitvoering van de DLC analyse is besproken met mevr. 5.1.2.a aan de hand van opdracht CH2016-006, fA1154 uit 2017. Hierbij bleek dat het resultaat van de DLC analyse niet een vergelijkbaar resultaat (qua patroon) opleverde als aangegeven in het registratiedossier. Dit is op correcte wijze gerapporteerd aan de opdrachtgever. Geen opmerking.

De praktische uitvoering van UV-VIS spectrofotometrie is met dhr. 5.1.2.e besproken aan de hand van twee steekproefsgewijs gekozen voorbeelden: PC 2018-004 is een zogenaamde vooridentificatie van aanwezigheid van temazepam in tabletjes en VW 2018-005 is een controle van de extractiemethode van Lutheine en Zeaxanthine. Geen opmerkingen.

G.7 Controles van het proces en de kwaliteit

Dit is getoetst bij de dichtheidsmetingen en bij de UV/VIS metingen, geen opmerkingen.

G.8 Rapportage

Enkele voorbeelden zijn gezien van ondertekende eindresultaten / certificaten. Geen opmerkingen.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

H Specifieke aandachtspunten

H.3 Laboratoria: Deelnemen Proficiency Testing en Interlaboratory Comparison

Ingezien zijn meerdere resultaten van rondzendingen, voornamelijk van 2017 en voornamelijk met mevr.

5.1.2.e besproken.

- de UV-VIS rondzending EP2018-002 meting van Nicotinezuur in een oplossing bij 213 nm (met dhr.

5.1.2.e besproken).

- de HPLC rondzending PTS 177 meting van hydrocortisonacetaat. Hierbij werd slecht gescoord (Z-score van -3,4) wat bij uitgebreide analyse tenslotte terug te voeren was tot verkeerd pipetteren en verkeerd integreren.

- de dissolutie rondzending PTS 178 van celiprolol tabletten / gehalte bepaling met UV

- de DLC rondzending PTS 179 naar de aanwezigheid van een onzuiverheid in een maleïnezuur preparaat.

Geen opmerkingen: de resultaten zijn goed, dan wel (bij de HPLC rondzending) hebben ze geleid tot foutanalyse en procesverbetering.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

Detail rapportage teamlid

Teamlid: 5.1.2.e

Onderwerp: Immunologie

Waarnemingen

Scope element code:

| Materiaal of product | Verrichting / onderzoeksmethode | interne referentienr |
|---|---|-------------------------------|
| Immunologische producten | Sterktebepaling van influenza virusvaccin; Single Radial Immuno Diffusion Test (SRID) | GZB-001 eigen methode |
| Immunologische producten | Bepaling van de werkzaamheid van de difteriecomponent DTP-vaccins; de Verocel test | GZB-033 eigen methode |
| Immunologische producten | Bepaling van de werkzaamheid van tetanus component in tetanusvaccin en DTP-vaccin; Toxine Binding Inhibitie (ToBI) test | GZB-031 eigen methode |
| Immunologische producten | Varicella vaccin plaque assay in MRC-5 celculturen voor werkzaamheid en identiteit | GZB-059 eigen methode |
| Immunologische producten, houdbare bloedproducten | Visuele inspectie en bepaling van de oplostijd van biotechnologische geneesmiddelen | GZB-012 eigen methode |
| Farmaceutische substanties en producten | Identificatie van substanties m.b.v. Raman-spectrofotometrie Kwalitatief | GZB-662 conform EP. 2.2.48 |

Gesproken met:

- ❖ 5.1.2.e
-
-
-
-
-
-

Beoordeelde / gerelateerde documenten:

- ❖ Titel: Sterktebepaling van influenzavirusvaccin m.b.v. de Single Radial Immuno Diffusion Test (SRID), Versie: 17, Document ID: GZB-001
- ❖ Titel: Visuele inspectie en bepaling van de oplostijd van biologische geneesmiddelen, Versie: 7, Document ID: GZB-012
- ❖ Titel: Bepaling van de werkzaamheid van tetanuscomponent in tetanusvaccin (5.1.1.c) en DTP-vaccin (5.1.1.c) met behulp van Toxine Binding Inhibitie (ToBI) test. Versie: 7, Document ID: GZB-031



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

- ❖ Titel: Bepaling van de werkzaamheid van de difteriecomponent in DTP-vaccins met behulp van verocel test, Versie: 7, Document ID: GZB-033
- ❖ Titel: Varicella vaccin plaque assay in MRC-5 celculturen voor werkzaamheid en identiteit. Versie: 7, Document ID: GZB-059
- ❖ Titel: Raman-spectrometrie: identificatie van substanties, Versie: 5, Document ID: GZB-662

C. Sturing en metingen

C.2 Interne audits

Het audit jaarplan voor 2018 en het meerjaren overzicht is ingezien in 5.1.1.6. Uit het meerjarenoverzicht blijkt dat de uitvoering van het proces beschreven in document GZB 033 (Bepaling van de werkzaamheid van de difteriecomponent in DTP-vaccins met behulp van verocel test) in 2015 is uitgevoerd en zal in 2019 worden herhaald. Het auditrapport is ingezien. Afwijkingen worden aantoonbaar afgehandeld volgens het 4O principe en de PDCA-cyclus wordt aantoonbaar gevolgd. Alle auditoren volgen aanvankelijk een externe auditoren training via 5.1.1.c. Daarnaast houdt de KAM-adviseur per auditor bij hoeveel audits de auditoren per jaar uitvoeren. Na externe training wordt de interne-auditor eerst begeleid door een ervaren auditor. Voordat er een audit plaatsvindt, bespreekt de KAM-adviseur de audit met de auditoren. Deze voorbespreking wordt gedocumenteerd en één zo een document is ingezien. De KAM-adviseur beoordeelt alle conceptrapporten en houdt ook op deze manier het functioneren van de interne auditoren bij.

D. Personele middelen

D.3 Functie-eisen voor personeel

Per bepaling of methode heeft het laboratorium criteria vastgelegd waarop uitvoerende analisten ingewerkt dienen te worden. Aan de hand van deze inwerk-schema's worden medewerkers uitvoeringsbevoegd verklaard voor de specifieke testen. Van een medewerker is de uitvoeringsbevoegdheid gecontroleerd en hierbij zijn er geen afwijkingen geconstateerd. Tevens houdt het lab per test bij wie de testbegeleiders en de testuitvoerders zijn.

D.4 Deskundigheid van personeel

De medewerkers die voor de uitvoering gebruik maken van celkweken volgen een gezamenlijk inwerk en opleidingstraject voor de celkweken. Voor het behouden van deze competentie heeft het laboratorium als minimale eis dat er minstens 1 keer per 2 jaar een test wordt uitgevoerd. Daarnaast wordt de competentie van medewerkers beoordeeld aan de hand van de labjournaals en verslagen. Voor bij- en nascholing is er tevens een RIVM breed leer-werk traject.

D.5 Kwalificeren van personeel voor werkzaamheden

Indien er een nieuw product getest dient te worden vindt borging van deskundigheid van de medewerkers plaats door de uitvoerende medewerkers vanaf het begin te betrekken bij de validatie en implementatie van de methode.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

E. Methoden

E.1 Vastgestelde en geschikte methoden

GZB-001: betreft een gevalideerde eigen methode, gebaseerd op EP-monografie 0869 voor het bepalen van de sterkte van influenza vaccins.

GZB-031 en GZB-033: betreffen gevalideerde eigen methodes om de werkzaamheid van de tetanuscomponent in tetanusvaccin en DTP-vaccin (GZB-031) en de werkzaamheid van de difteriecomponent in DTP-vaccin (GZB-033) te bepalen. Beide methodes maken gebruik van proefdieren (muizen). Deze muizen werden voorheen geleverd door het animal research center van het bedrijf 5.1.1.c (NIH muizen). Doordat dit bedrijf recent is gestopt met het fokken van (NIH-)muizen zijn de proefdier activiteiten is men per eind 2017 overgegaan naar bedrijf 5.1.1.c (CD1 muizen). Er is voor beide testen een validatie uitgevoerd waarbij is aangetoond dat het gebruik van de nieuwe CD1 muizen net zo effectief is als de oude NIH muizen. Op basis van deze validatie zijn de CD1 muizen in gebruik genomen.

GZB-012: beschrijft de visuele inspectie en de bepaling van de oplostijd van biologische geneesmiddelen. Hierbij wordt beoordeeld of uiterlijke kenmerken (zoals kleur) en oplostijd van onderzochte geneesmiddelen overeenkomen met de specificaties van de fabrikant. Hiervoor gebruikt men een gestandaardiseerde en gevalideerde methode met een zelf ontworpen schouwkast met TL-verlichting en deels zwart en deels witte achtergrond om de visuele kenmerken goed te kunnen beoordelen. De European pharmacopoeia 2.9.20 is hierbij als referentie gebruikt.

GZB-059: beschrijft een gevalideerde eigen methode om de identiteit en werkzaamheid van het varicella-zostervirus vaccine te bepalen. Deze methode is gebaseerd op de documentatie uit het European Pharmacopoeia 4.5; Varicella Vaccine (Live) (07/2003:0648).

E.2 Gedocumenteerde methoden

De procedures zijn overzichtelijk en duidelijk omschreven. Alle procedures konden eenvoudig opgehaald worden uit 5.1.1.c. Verwerking van resultaten en criteria voor het beoordelen van de validiteit van de testen zijn in alle bekeken SOP's duidelijk omschreven.

F. Middelen en voorzieningen

F.1 Beschikbaarheid adequate middelen en voorzieningen

Laboratoriumruimten waar de volgende bepalingen worden uitgevoerd zijn bekeken: GZB-33, GZB-31 en GZB-59. Deze twee laboratoria zijn ruim ingericht.

Sommige laboratoria zijn, vanwege besmettingsrisico, alleen toegankelijk voor personeel dat adequaat gevaccineerd is. Bij de betreffende laboratoria is bij de ingang duidelijk zichtbaar aangegeven over welke vaccinaties met dient te beschikken om op dat laboratorium te mogen werken.

Op beide laboratoria zijn reagentia en gebruiksartikelen duidelijk gemarkeerd en van een uiterste houdbaarheidsdatum en datum van in gebruik name voorzien. De voorraden van reagentia en gebruiksartikelen zijn onder de aanbevolen omstandigheden opgeslagen. Antisera en monoklonalen waren opgeslagen bij de aanbevolen temperaturen zoals vermeld in de betreffende SOPs.

Apparatuur op beide laboratoria waren voorzien van een uniek identificatienummer en waar relevant van een kalibratie en/of onderhoudssticker waarop de datum van het laatste onderhoud/kalibratie was



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

aangegeven.

Onderhoud, storingen en reparatie van apparatuur wordt bijgehouden in logboeken en tevens elektronisch geregistreerd. Logboeken van enkele apparaten zijn steekproefsgewijs bekeken: SOS logboek in A3-120 waarin storingen, onderhoud en schoonmaak van een stoof adequaat geregistreerd waren. De betreffende stoof is na een melding van te hoge CO₂ concentratie, buitengebruik genomen (duidelijk gemarkeerd aan de buitenkant) en na onderzoek bleek een diode aan vervanging toe te zijn. Na reparatie is de CO₂ concentratie een tijdje gemonitord alvorens de stoof wordt vrijgegeven voor gebruik. In het elektronisch systeem (Planon) is steekproefsgewijs gekeken naar onderhoudsschema's en rapporten van enkele apparaten, waaronder koelsystemen op het lab. Hiervan is één onderhoudsrapport in detail bekeken en hierbij zijn er geen afwijkingen geconstateerd.

F.2 Kalibratie en herleidbaarheid van meetmiddelen

Kalibratierapporten van diodes en van enkele pipetten zijn bekeken. Kalibratierapporten waren voorzien van RvA K088 en RvA K016 logo's. De pipetten worden één keer per jaar gekalibreerd door de firma 5.1.1.c. Volgens de rapporten worden de pipetten alleen "as-returned" en niet "as-found" gecontroleerd. Het laboratorium is zich hiervan bewust en is na een risicoanalyse hierop overgegaan zoals gemotiveerd en gedocumenteerd in een memo: "Memo afhandeling pipetten die niet aan kalibratie voldoen". De memo is echter (nog) geen officieel document in het kwaliteitssysteem. Tijdens deze audit zijn er geen andere documenten aangetroffen die niet beheerd werden in het kwaliteitssysteem.

F.5 Inkoop, aanschaf van middelen

Gebruiksmiddelen en reagentia worden centraal besteld via het RIVM. De leverancier van proefdieren (muizen) wordt beoordeeld als een kritische leverancier zoals vastgelegd in het MR 2017. De prestatie van deze leverancier wordt beoordeeld o.b.v. gedocumenteerde afspraken. De afspraken en kwaliteitseisen zijn vastgelegd in de SOP's van procedures waarin materialen worden gebruikt die via proefdieren worden verkregen. De oude leverancier van proefdieren is voor het laatst in 2015 ge-audit en de nieuwe leverancier moet nog beoordeeld worden: de eerste levering van deze nieuwe leverancier moet nog plaatsvinden.

G. Voortbrengingsproces

G.6 Uitvoering van werk

Aan de hand van het labjournaal is teruggekeken naar de uitvoering en rapportage van bepaling GZB-033 van 07-06-2017. De werkzaamheden zijn in detail gedocumenteerd en alle gebruikte reagentia zijn goed herleidbaar gedocumenteerd. Op het testrapport stond aangegeven wie de testuitvoerder was, wie de verificateur was en welke wetenschappelijk medewerker van de afdeling EV de eindverantwoordelijkheid had voor deze test. Er zijn geen discrepanties geconstateerd tussen de SOP en de uitvoering.

G.7 Controles van het proces en de kwaliteit

Voor alle bepalingen zijn duidelijke criteria vastgelegd om de validiteit van de testen te kunnen beoordelen. Deze criteria staan in de betreffende SOPs opgenomen. Aan de hand van het labjournaal kon worden geverifieerd dat deze criteria in de praktijk worden toegepast.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

Detail rapportage teamlid

| | |
|------------|--|
| Teamlid: | 5.1.2.e |
| Onderwerp: | Productsamenstelling & Farmaceutische Analyses |

Waarnemingen

Beoordeelde verrichtingen van de scope d.d. 25-06-2018 / bekeken documenten

- #1 GZB-762v6 Identificatie van stoffen en eventuele gehaltebepaling daarvan m.b.v. UPLC-QTOF MS in twee verrichtingen;
 nr.11 Identificatie en eventuele gehaltebepaling van potentieverhogende componenten; vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (UPLC-QTOF MS) en
 nr. 13 Algemene werkwijze voor de screening, identificatie van bekende en onbekende stoffen en eventuele gehaltebepaling daarvan; vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (UPLC-QTOF MS).
 #2 GZB-662v5 Identificatie van substanties m.b.v. Raman-spectrofotometrie (Flexibele scope).
 #3 Controle op echtheid NIR; (GZB-654v6) Algemene werkwijze voor NIR analyses; (GZB-705v4) NIR-analyse van 5.1.1.c 5.1.1.c 5.1.1.c en soortgelijke producten.
 #4 GZB-650v6 Farmaceutische toedieningsvormen: beoordeling uiterlijk.
 #5 GZB-633v9 Bepaling van de oplosnelheid en het afgiftepatroon van farmacologisch actieve stoffen; paddle en basket methode.

Gesprekspartners: 5.1.2.e

Rapportage tegen de RvA beoordelingselementen

In overleg is in de ochtend gestart met de beoordeling van de UPLC-QTOF.

C. Sturing en metingen

C.2 Interne audits

Interne audits worden uitgevoerd per verrichting of per cluster. 5.1.2.e heeft de audit GZB14-04 getoond die gemaakt is op 22 april 2014, de volgende audit staat voor het 3^e kwartaal van 2018 op de planning. In deze audit was een afwijking beschreven t.b.v. IR/Raman en de voorgestelde verbetering is beschreven in VBF 17-015. De auditors waren 5.1.2.e en 5.1.2.e. 5.1.2.e was de auditee. Als verbeterpunt stond beschreven dat 5.1.2.e de enige gebruiker is van de Raman. Dat is opgelost door 5.1.2.e ook een bevoegdheid te geven voor de handheld Raman. Hiervoor is het bevoegdheidsformulier ingezien. Een tweede verbeterpunt was dat 'leken' bevoegd waren voor de Raman. Dat is ook verbeterd, nu zijn alleen de interne werknemers bevoegd en wanneer de handheld Raman uitbesteed wordt aan een externe inspecteur worden de analyses niet onder ISO 17025 uitgevoerd. Dit is bekend. Onbekend is of bij terugkomst van de handheld Raman een buiten beheer test wordt uitgevoerd, zodat het systeem intern weer onder ISO 17025 mag functioneren.
 Toevoeging van GZB: Voor elk gebruik wordt een interne SST (selftest) uitgevoerd conform GZB-740. Een derde verbeterpunt was dat de software versies niet in de lokale documenten worden verbeterd bij elke verandering, maar dat een overzicht in een centraal document wordt beheerd.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

D. Personele middelen

D.4 Opleiding en training

Gevraagd is naar de opleiding bij 5.1.2.e. De bevoegdheidsformulieren voor de QTOF zijn ingezien. Zes medewerkers zijn bevoegd op de QTOF te werken. Ook document PRS_bevoegdheid apparatuur & verrichtingen 20185 is ingezien en het inwerkformulier GZB-F666A van 5.1.2.e inwerkformulier algemeen 17025 PRS is ingezien.

D.5 Kwalificeren voor werkzaamheden

Ingezien is het register van de bevoegdheid voor het verrichten van de GZB-F666-P is ingezien. 5.1.2.e (een medewerker van een andere afdeling) verricht 2 a 3 keer per jaar werkzaamheden op de QTOF om haar bevoegdheid te behouden.

E Methoden

E.1 Vastgesteld en geschikt

GZB-762v6 Identificatie van stoffen en eventuele gehaltebepaling daarvan m.b.v. UPLC-QTOF MS gezien en besproken met 5.1.2.e. De semi-kwalitatieve bepaling wordt bepaald door de hoogte van het MS1 signaal en wanneer aanwezig ook het UV signaal. De UV is additief aan het MS1 signaal. Wanneer een gehalte bepaald wordt, wordt een bekende hoeveelheid van een referentiestandaard toegevoegd en bij onbekende stoffen worden wanneer nodig meerdere concentraties van de referentiestandaard toegevoegd om meer zekerheid te verkrijgen. Als controle voor de electrospray wordt als lockmass Leucine *enkephalin* toegevoegd. Een chromatogram van de lockmass is getoond (Setup lock spray Leu_Enk single point (MS)_Pos).

Document F763B_clinical screening SST 20180322_02 is ingezien om de SST waarden te bekijken. Op basis van deze statistische gegevens wordt de bruikbaarheid van de kolommen bepaald. Wanneer de variatie in een hexaplo voldoet aan de volgende criteria: retentietijd RSD < 1%, piek oppervlakte < 5% en massa-afwijking < 5 ppm van een bekende referentie dan wordt de serie metingen goedgekeurd. Wanneer de meting niet meer voldoet aan een van deze parameters wordt de kolom vervangen. Ook worden de uren die een kolom gebruikt wordt, door de QTOF bijgehouden. Dit hebben we ook besproken met 5.1.2.e. Soms wordt voor deze methode nog een SOP geprint met geldigheidsdatum.

E.3 Methoden overeengekomen met klant

5.1.2.e heeft de uitslagen en contracten getoond die deze afdeling heeft met het NFI. 5.1.2.e heeft een oplevering- en uitslagbrief A1364 getoond waarin de methode genoemd is en ook bevestigd dat deze werkzaamheden onder accreditatie worden uitgevoerd.

F Middelen en voorzieningen

F.2 Kalibratie en herleidbaarheid (referentie materialen)

Standaarden en chemicaliën worden geregistreerd in een database genaamd GROS. Opslagruimte is getoond. Ook heeft onderzoeker 5.1.2.e document 2018-05-29-09-47-01 Automatic Calibration Res_Cal_50 1200 29-05-2018 Pos getoond, een kalibratie file van Natrium formiaat op de QTOF. Ook is een Detector Voltage setup file bekeken, een keer per 1 à 2 maanden wordt het systeem gekalibreerd.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

om een optimum voltage te bepalen.

G Voortbrengingsproces

G.5. Monsterneming, behandeling van monsters / objecten

Er is gevraagd of er een te beoordelen techniek vandaag operationeel was om met de onderzoeker mee te kijken hoe hij zijn werkzaamheden uitvoert, maar dit was op deze beoordelingdag niet het geval.

G.8 Rapportage

Er is een fysiek logboek ingezien van de QTOF op het lab en een hexaplo SST 20180620 chromatogram is ingezien in 5.1.1.c. Ook de file Trend SST QTOF 2018.xls is ingezien, hier is de data in tabelvorm genoteerd en de SST-waarden lagen ruim onder de norm die deze afdeling afgeleid heeft van de SANCO norm (pesticiden in food en feed). Daarom kan als verbeterpunt een grafiek van deze trend gemaakt worden om zo beter feeling te houden met de lopende veranderingen in het lab.

In de middag is gestart met de beoordeling van de Raman en de NIR en is uitgelegd hoe de kalibratiestandaard van polystyreen gebruikt wordt in de Raman microscoop. Ook de stof acetoaminophen in een glazen vial wordt gebruikt als kalibratiestandaard. Er zijn verschillende resultaten ingezien, A1180, -81 en -83 die lieten zien dat de monsters cocaïne gemengd met paracetamol bevatten. Ook IR GZB 637/662 zijn ingezien en het One-Stop Shop contract met het NFI is bekeken.

H Specifieke aandachtspunten

H.3 Laboratoria: Deelnemen Proficiency Testing en Interlaboratory Comparison

Voor de Raman worden ongeveer zes testen per jaar uitgevoerd, daarom is er nu al een trendgrafiek opgezet voor deze kalibratie van de afgelopen 10 jaar en de kalibratie toonde drie maal een non-pass, een haperend filterwiel was hier de oorzaak van. 5.1.2.e kon niet aangeven wanneer de lamp vervangen was in de Raman en deze bevat geen Data Security Software. Door het geringe aantal testen per jaar is een ringonderzoek opgezet met Tsjechië en Portugal op basis van eigen bibliotheken. 5.1.2.e heeft een rondzending verzorgd met originele samples, counterfeits en 'out of blister' samples. Ook heeft 5.1.2.e geprobeerd een rondzending voor medische hulpmiddelen op te zetten, maar hier was onvoldoende belangstelling voor. Voor dit ringonderzoek was er twijfel om deze techniek onder accreditatie te houden, maar nu wil de afdeling de Raman onder accreditatie houden.

Tot slot hebben we de GZB-633 paddle en basket dissolutie methode doorgenomen met 5.1.2.e. Ze heeft een logboek getoond voor deze methode en hier troffen we een non-pass aan doordat er minder volume uit het oplosvolume kon worden betrokken. Dit was goed geregistreerd.

Samenvattend:

Deze dag zijn veel technieken gezien, vanmorgen begonnen met de QTOF. Ik was onder de indruk van de vakbekwaamheid & enthousiasme van 5.1.2.a en 5.1.2.b. We hebben geen afwijkingen vastgesteld, maar stellen wel voor om de trendanalyse voor SST waarden te evalueren over de afgelopen jaren. In de middag de Raman en NIR met 5.1.2.a bekeken. Ook waren we onder de indruk van zijn vakbekwaamheid en inzet, met name om de ringonderzoeken op te zetten. Ook hier hebben we geen afwijkingen vastgesteld en mogelijk kunnen 5.1.2.a en 5.1.2.b met hem de trend analyse bespreken. Tot slot willen we 5.1.2.e bedanken voor de uitleg van de dissolutietechnieken en 5.1.2.a en 5.1.2.b voor de ondersteuning bij de administratieve ondersteuning bij het beantwoorden van de vragen.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

Afwijkingenformulier

Afwijkingnummer: NCB_GKN_01 (categorie_initialen_nummer)

Scope onderdeel: Verrichtingen 16 en 17

RvA beoordelingselement: G.7 Controles van het proces en de kwaliteit

Accreditatievereisten: ISO/IEC 17025 :2005 5.9

Termijn voor opheffen: 3 maanden

Voorstel voor verificatie: Documentenonderzoek

Afwijking (objectieve waarneming en eenduidige beschrijving van de afwijking):

Voor zowel verrichting 16 als verrichting 17 heeft zich in het afgelopen jaar de situatie voorgedaan dat er 4 meetseries achtereen een overschrijding was van de gemiddelde waarde van meer dan 1 SD. Volgens de NEN 6603 en de eigen procedure mag er dan wel gerapporteerd worden echter in de eigen procedure (GZ1-756) wordt aangegeven dat er een oorzaakanalyse dient te worden uitgevoerd. Hiervan konden geen gegevens worden getoond.

Teamlid:

5.1.2.e

Vertegenwoordiger instelling:

5.1.2.e

Reactie van instelling



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

1) Samenvatting van resultaten van onderzoek naar oorzaak en omvang:

Oorzaakanalyse

| | Mens | Machine | Materieel, software | Methoden, sop | Management, gegevens | Omgeving | Omschrijving, toelichting |
|------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| Oorzaak 1 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <p>a) Voor controlekaart water (verrichting 17) is na 4x een buiten 1S niet conform voorschrift GZB-756 (controle kaarten) gehandeld, omdat de volgende dag door dezelfde analist opnieuw een meting uitgevoerd is. Daarbij lag het resultaat van het controle monster aan de andere kant van het gemiddelde. De analist heeft hieruit geconcludeerd dat de meting van de vorige dag (4^e keer buiten 1S) geen doorlopende trend was en er geen aanvullende actie nodig was.</p> <p>b) Bij verrichting 14 : Netto teer (en niet 16 zoals tijdens de audit is geconstateerd) werd de 4x 1S overschrijding aan dezelfde kant van het gemiddelde gevolgd door een waarde voor het controle monster tussen het gemiddelde en 1S aan dezelfde kant. De analist kon niet meer aangeven waarom er geen aanvullende actie is ondernomen. De meting is in december 2017 uitgevoerd</p> <p>c) De onderzoeksleider had niet gezien dat niet aan het validiteitscriterium 4x buiten 1s aan dezelfde kant voor de controlekaarten was voldaan. De analist had de onderzoeksleider laten weten dat het onderzoek was afgerond en de resultaten waren ingevoerd. Daarmee was de onderzoeksleider er vanuit gegaan dat tenminste de kwaliteitscriteria voldeden. De onderzoeksleider verifieert steekproefsgewijs de ruwe data. Dat was voor deze onderzoeken niet gebeurd.</p> |
| Oorzaak 2 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <p>A+B) Analisten zijn nog niet zo lang werkzaam op het rook onderzoek en nog onvoldoende doordrongen van de manier waarop men met controle kaarten dient om te gaan en dat men altijd actie moet nemen of tenminste moet vastleggen wanneer geen actie wordt ondernomen.</p> <p>c) Waarom worden de onderzoeksresultaten steekproefsgewijs geverifieerd? De ervaring met een ervaren analist (die nu met pensioen is) was dat dit voldoende was. Bij de steekproef werden geconstateerde onvolkomenheden altijd vooraf gemeld en verplichte formulieren ingevuld. Er is ook voor gekozen voor een steekproefsgewijze controle van de onderzoeksresultaten omdat de onderzoeksleider geen tijd had om alle onderzoeksresultaten te verifiëren.</p> |

Conclusies

voor verrichting 17 werd verder actie niet nodig geacht. Voor verrichting 14 is niet meer te achterhalen waarom geen actie is ondernomen. De Onderzoeksleider was na het vertrek van de ervaren analist er onterecht vanuit gegaan dat steekproefsgewijze verificatie van de onderzoeksresultaten voldoende was en onvolkomenheden zouden worden gemeld. De OL had ook geen tijd om alle data te verifiëren



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

Omvanganalyse:

| Waar komt het voor? (Waar is het waargenomen?) | Programma / project | Scope van analyse (welke onderdelen zijn onderzocht?) | Stafeenheid |
|---|---|---|---------------------|
| Toelichting op omvanganalyse | Feitelijk waargenomen Verwacht / inschatting | 1 maal bij verrichting 14 en 1 maal bij verrichting 17 Blijft bij geconstateerde afwijking. De procedure controle kaarten (GZB-756) wordt alleen gebruikt voor het rookonderzoek. Binnen het geneesmiddelen onderzoek van de afdeling PRS wordt op een andere manier met controle kaarten omgegaan. Zij monitoren de geschiktheid van hun apparatuur en houden daar trends van bij en niet of een verrichting goed is uitgevoerd (niet mogelijk vanwege de wisselende aard van het onderzoek) . Binnen het project Europese vrijgifte (afdeling BSI) maakt men wel gebruik van trendanalyses van run controles, maar is geen onopgemerkte overschrijding van de intervallen waargenomen. | |
| Periode gemeten* | van (datum): 01-01-2017 | tot (datum): 01-07-2018 | Aantal keer gemeten |

2) Getroffen herstel en corrigerende maatregelen:

| | Oplossing uitgevoerd? | Wat is precies gedaan? | Uitgevoerd door (naam) | Datum realisatie |
|-------------|-----------------------|--|---------------------------|------------------|
| Oplossing 1 | Ja | Medewerkers zijn middels mail van de onderzoeksleider (5.12a) op de hoogte gebracht van de te volgen procedure (zie bijlage 2) | 5.12a | 10-07-2018 |
| Oplossing 2 | Ja | Medewerkers die direct betrokken zijn bij het rookonderzoek hebben de procedure controle kaarten gelezen. Zij hebben dit middels een leesbevestiging in iDocument bevestigd (zie bijlage 3) | Medewerkers rookonderzoek | 11-09-2018 |
| Oplossing 3 | Ja | Medewerker 5.12a wordt als onderzoeksleider ingewerkt op het rookonderzoek zodat de huidige onderzoeksleider 5.12a wordt ontlast. Hij heeft in juli een introductie gesprek met 5.12a gevoerd en gedurende de vakantie van 5.12a (maand juli/augustus) heeft hij een deel van het rookonderzoek uitgevoerd als onderzoeksleider. Dit is onder begeleiding gebeurd van 5.12a (na de vakantie alle items doorgenomen) . De werkzaamheden die 5.12a in het kader van het inwerkprogramma als onderzoeksleider reeds heeft afgerond zijn vastgelegd op inwerkformulier onderzoeksleider 5.12a (zie bijlage 4) Het inwerken van 5.12a is nog niet volledig afgerond omdat het niet mogelijk is om alle soorten onderzoeken in een tijdsbestek van 3 maanden als onderzoeksleider uit te voeren en dit is tevens afhankelijk van welke onderzoeken er op dat moment liggen. | 5.12a, 5.12a | 14-09-2018 |



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

3) Resultaten van de eigen verificatie van effectiviteit (interne audit of anderszins):

Toets op operationaliteit

| | Aangetroffen situatie* | Uitgevoerd door (naam) | Datum toets |
|-------------|---|------------------------|-------------|
| Oplossing 1 | De mail aan de medewerkers van het rookonderzoek is gezien (zie bijlage 2). | 5.1.2.e | 17-09-2018 |
| Oplossing 2 | De leesbevestiging in iDocument voor GZB-756 versie3 (vigerende versie): Kwaliteitsborging door eerste lijnscontrole met behulp van controle kaarten" van de medewerkers betrokken bij de praktische uitvoering van het rookonderzoek is gecontroleerd (zie bijlage 3). Alle medewerkers betrokken bij het rookonderzoek hebben GZB-756 gelezen | 5.1.2.e | 17-09-2018 |
| Oplossing 3 | In de agenda van 5.1.2.e is gezien dat hij in juli een afspraak had met de toekomstig onderzoeksleider 5.1.2.e om hem in te werken. Het gedeeltelijk ingevulde inwerkformulier van 5.1.2.e is gezien (bijlage 4). Hij heeft tot nu toe aan drie onderzoeken een bijdrage geleverd en de verplichte documenten door gelezen. | 5.1.2.e | 17-09-2018 |

Toets op effectiviteit:

| | Aangetroffen situatie* | Uitgevoerd door (naam) | Datum toets |
|-------------|---|------------------------|-------------|
| Oplossing 1 | Er zijn geen metingen meer geweest waarbij de controle niet voldeed aan de in GZB-756 gestelde eisen. | 5.1.2.e | 17-09-2018 |
| Oplossing 2 | Zie oplossing 1. | 5.1.2.e | 17-09-2018 |
| Oplossing 3 | Controle effectiviteit zal over een half jaar plaats vinden. Er zal dan worden gekeken of de huidige onderzoeksleider meer tijd heeft om onderzoeken te controleren en meer zicht heeft op de stand van zaken met betrekking tot lopende onderzoeken. | 5.1.2.e | 17-03-2019 |

4) Identificatie van meegezonden ondersteunende bewijsvoering:

Bijlage 2: Mail 5.1.2.e 10-07-18 aan medewerkers betrokken bij het rookonderzoek

Bijlage 3: Bewijs leesbevestiging GZB-756

Bijlage 4: Inwerkformulier 5.1.2.e

Vertegenwoordiger instelling: 5.1.2.e

Datum: 24-09-2018

Resultaten van de RvA vervolgbeoordeling

Er heeft een gedegen oorzaak- en omvangsanalyse plaatsgevonden. Als oplossing is de procedure nog eens goed met de betreffende medewerkers doorgenomen. De gedegen wijze waarop dit heeft plaatsgevonden en de ondersteunende meegestuurd documentatie geven voldoende vertrouwen dat dezelfde afwijking niet nogmaals zal voorkomen. Ook gaat de instelling in maart 2019 zelf nog een keer expliciet auditen of er op juiste wijze met afwijkingen in de eerstelijnscontrole wordt omgegaan. Hiermee is de afwijking in voldoende mate opgeheven.

Conclusie: De afwijking is opgeheven?

Ja



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

| | |
|------------------|-------------------|
| Teamlid: 5.1.2.e | Datum: 27-09-2018 |
|------------------|-------------------|

| | |
|---------|-------------------|
| 5.1.2.e | Datum: 28-09-2018 |
|---------|-------------------|



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

BEOORDELINGSPLAN

Instelling: RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming
Project: L098-C05.2



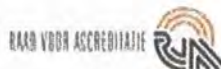
| | |
|-----------------------------|---|
| Instelling: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid |
| Project: | L098-C05.2 |
| Locatie: | BILTHOVEN |
| Soort beoordeling: | Control |
| Scope van accreditatie(e): | Concept 04-06-2018 |
| Datum(e): | 14, 19 en 26 juni 2018 |
| Beoordelingsteam: | 5.1.2.e |
| Accreditatie-variant: | <ul style="list-style-type: none"> • EN ISO/IEC 17025: Algemene eisen voor de bekwaamheid van beproevings- en kalibratielaboratoria (2005) • De vereisten zoals vastgelegd in de van toepassing zijnde RvA beleidsregels, voorschriften en voorwaarden voor accreditatie |
| Interpretatie-document(en): | <p>Algemeen</p> <ul style="list-style-type: none"> • RvA-T043-NL: Beoordeling van aangemelde instanties op basis van Europese Richtlijnen/Verordeningen (2017) <p>EN ISO/IEC 17025:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RvA-T001: Toepassing van de begrippen 'eigen methode', 'conform' en 'gelijkwaardig aan' (2015) • RvA-T015: Toelichting op ISO/IEC 17025:2005 (2017) • RvA-T018: Acceptabele herleidbaarheid (2017) • RvA-T022: Eerstelijnscontrole (2010) • RvA-T025: Scope van testlaboratoria (2017) • RvA-T030: Interlaboratorium Vergelijkingen (2010) • EA-4/02:2013: Expression of the Uncertainty of Measurements in Calibration (2013) • ILAC P9-08:2014: ILAC Policy for Participation in Proficiency Testing Activities (2014) • ILAC P10-01:2013: ILAC Policy on Traceability of Measurement Results (2013) |
| Bijzonderheden: | <ul style="list-style-type: none"> - Dit beoordelingsplan wordt besproken bij de openingsbijeenkomst en kan aangepast worden indien dit noodzakelijk wordt geacht. - De instelling wordt vriendelijk verzocht een geschikte ruimte aan het RvA team ter beschikking te stellen voor rapportage en teamoverleg. - U wordt vriendelijk verzocht te zorgen dat de personen die nodig zijn voor het beantwoorden van vragen over de aan de orde zijnde onderwerpen uit het beoordelingsplan aanwezig zijn. - De aanwezigheid van vertegenwoordigers van het management tijdens openings- en slotbijeenkomsten wordt op prijs gesteld. - Indien de instelling gebruik wil maken van elektronische hulpmiddelen en presentaties dan wordt u verzocht deze zodanig in te richten dat de beoordeling onbelermd doorgang kan vinden (bijvoorbeeld voldoende grote en zichtbare schermen of projecties). - In het beoordelingsplan en de rapportage wordt verwezen naar de RvA Beoordelingselementen. Deze zijn als RvA F095-NL/UK gepubliceerd door de RvA en beschikbaar via de website van de RvA. |



Project: L098-C05.2-(2018)
 Locatie: RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI)
 Datum(s) beoordeling: 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018

BEOORDELINGSPLAN

Instelling: RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming
 Project: L098-C05.2



| Algehele planning | | |
|-------------------|---|---------|
| Datum | Activiteit | Teamlid |
| 14-06-2018 | Tabaksproducten en Productsamenstelling | 5.1.2.e |
| 19-06-2018 | Immunologie | |
| 26-06-2018 | Farmaceutische verrichtingen, Managementsysteem | |

| Dagplanning | | |
|--------------------------|--|---------|
| 14-06-2018 | | |
| Laboratorium beoordeling | | |
| Behoeven | | |
| Start | Onderwerp | Teamlid |
| 9:00 | Introductie valideskundigen | 5.1.2.e |
| 9:30 | Onderzoek tabaksproducten tot 11.00 | |
| 9:30 | Onderzoek productsamenstelling | |
| 12:30 | Teamoverleg en lunch | |
| 13:30 | Vervolg onderzoek productsamenstelling | |
| 14:30 | Vervolg onderzoek tabaksproducten | |
| 16:00 | Teamoverleg en rapportage | |
| 16:30 | Terugkoppeling met Management RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming | |

| Dagplanning | | |
|--------------------------|--|---------|
| 19-06-2018 | | |
| Laboratorium beoordeling | | |
| Behoeven | | |
| Start | Onderwerp | Teamlid |
| 9:00 | Introductie valideskundigen | 5.1.2.e |
| 9:30 | Onderzoek immunologie | |
| 9:30 | Onderzoek immunologie | |
| 12:30 | Teamoverleg en Lunch | |
| 13:30 | Vervolg onderzoeken | |
| 16:00 | Teamoverleg en rapportage | |
| 16:30 | Terugkoppeling met Management RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming | |

| Dagplanning | | |
|--------------------------|---|---------|
| 26-06-2018 | | |
| Laboratorium beoordeling | | |
| Behoeven | | |
| Start | Onderwerp | Teamlid |
| 9:00 | Openingsbijeenkomst met management RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming | 5.1.2.e |
| 9:30 | Onderzoek farmaceutische verrichtingen | |
| 9:30 | Onderzoek managementsysteem | |
| 12:30 | Teamoverleg en lunch | |
| 13:30 | Vervolg onderzoeken | |
| 16:00 | Teamoverleg en rapportage | |
| 16:30 | Afsluitende bijeenkomst met Management RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming | |

Beoordelingsplan versie: 07-06-2018



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

Scope na onderzoek

Voor de kop tekst: Afdelingen Productsamenstelling en Productveiligheid Biologisch geneesmiddelen, screening en innovatie

| Locatie | Afkorting |
|--|-----------|
| Antonie van Leeuwenhoeklaan 9 3721 MA Bilthoven Nederland | A |

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|--------------------------------------|---|--|---|---------|
| Afdeling Productsamenstelling | | | | |
| 1. | Farmaceutische toedieningsvormen | Beoordeling van de uiterlijke kenmerken (kleur, vorm en afmetingen); visuele inspectie | GZB-650 eigen methode | A |
| 2. | Inhalatiepreparaten | Aerodynamische beoordeling van fijne deeltjes en bepaling van de dosis en deeltjesgrootteverdeling; impinger en impactor methode | conform EP 2.9.18. EP-monografie 0674 | A |
| 3. | Tabletten en capsules | Bepaling van de oplosnelheid en het afgiftepatroon van farmacologisch actieve stoffen; paddle en basket methode | GZB-633 eigen methode Capsules EP-monografie nr. 0016 Tabletten EP-monografie nr. 0478 | A |
| 4. | Vloeistoffen | Bepaling van de relatieve dichtheid m.b.v. een digitale dichtheidsmeter; elektro-magnetisch geïnduceerde oscillatie Bereik: 0 - 1,6 g/cm ³ ; 15-30°C | GZB-651 eigen methode | A |
| 5. | Waterige oplossingen en toedieningsvormen | Bepaling van de pH | GZB-638 eigen methode | A |
| 6. | Farmaceutische substanties en producten | Kwalitatief vaststellen van de identiteit van substanties; infrarood absorptie-spectrofotometrie Bereik: 200 - 4000 cm ⁻¹ | GZB-657 en GZB-658 eigen methode | A |

¹ Indien wordt verwezen naar een codering beginnende met NAW, NAP, EA of IAF dan betreft het een schema opgenomen in de RvA-BR010 lijst (<https://www.rva.nl/document/download/BR010-lijst>).

Indien geen datum of versienummer is vermeld betreft de accreditatie de actuele versie van het document of schema.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|-----|---|---|-------------------------------------|---------|
| | | Semi-microbepaling van watergehalte; volumetrie Bereik: 5-25 mg | GZB-700 conform EP 2.5.12 | A |
| 8. | | Algemene werkwijze voor de bepaling van de identiteit, zuiverheid en het gehalte van substanties; dunne laag chromatografie (DLC) Kwalitatief (identiteitsonderzoek) en semi-kwantitatief (zuiverheidsonderzoek) | GZB-610 eigen methode | A |
| 9. | | Algemene werkwijze voor de bepaling van de identiteit, zuiverheid en het gehalte van substanties; hoge druk vloeistofchromatografie (HPLC) Kwalitatief (identiteitsonderzoek) Kwantitatief (zuiverheidsonderzoek) | GZB-619 eigen methode | A |
| 10. | | Algemene werkwijze voor de bepaling van het gehalte van substanties; UV-VIS absorptiespectrofotometrie Kwantitatief | GZB-621 eigen methode | A |
| 11. | | Identificatie en eventuele gehaltebepaling van potentieverhogende componenten; vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (UPLC-QTOF MS) Kwalitatief (identiteitsonderzoek) Semi-kwantitatief (zuiverheidsonderzoek) | GZB-762 eigen methode | A |
| 12. | Farmaceutische substanties en producten | Controle op echtheid; NIR Kwalitatief | GZB-654 en GZB-705 eigen methode | A |
| 13. | | Algemene werkwijze voor de screening, identificatie van bekende en onbekende stoffen en eventuele gehaltebepaling daarvan; vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (UPLC-QTOF MS) Kwalitatief (identiteitsonderzoek) Semi-kwantitatief (zuiverheidsonderzoek) | GZB-762 eigen methode | A |
| 14. | Sigaretten | Bepalen van het totale en het nicotine vrije droge rookcondensaat (NFDPM); gravimetrie | GZB-745 conform ISO 4387 | A |
| 15. | Shag | Bepalen van het totale en het nicotine vrije droge rookcondensaat (NFDPM); gravimetrie | GZB-746 conform ISO 15592-3 | A |



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|-----|-------------------------------|--|--------------------------------|---------|
| 16. | Sigaretten en shag | Bepalen van het gehalte nicotine in rookcondensaat; GC/FID | GZB-747 conform ISO 10315 | A |
| 17. | | Bepalen van het gehalte water in rookcondensaat; GC-TCD | GZB-748 conform ISO 10362-1 | A |
| 18. | | Bepalen van koolmonoxide in tabaksrook; NDIR | GZB-749 conform ISO 8454 | A |
| 19. | Etiketten van tabaksproducten | Bepalen van de afmetingen m.b.v. schuifmaat en de tekstweergave; visuele methode | GZB-757 conform tabakswet | A |

Afdeling Productveiligheid Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie

| | | | | |
|-----|--------------------------|--|---|---|
| 20. | Immunologische producten | Sterktebepaling van influenza virusvaccin; Single Radial Immuno Diffusion Test (SRID) | GZB-001 eigen methode Wijzigingen onder flex uitgevoerd (het 4^e valente influenza vaccin) | A |
| 21. | | Bepaling van de zuiverheid van influenza (subunit) bulken; Polyacrylamide gel elektroforese en coomassieblauw kleuring | GZB-025 eigen methode | A |
| 22. | | Bepaling van de werkzaamheid van de differiecomponent DTP-vaccins; de Verocel test | GZB-033 eigen methode | A |
| 23. | Immunologische producten | Bepaling van de werkzaamheid van tetanuscomponent in tetanusvaccin en DTP-vaccin; Toxine Binding Inhibitie (ToBI) test | GZB-031 eigen methode | A |
| 24. | Immunologische producten | Varicella vaccin plaque assay in MRC-5 celculturen voor werkzaamheid en identiteit | GZB-059 eigen methode | A |
| 25. | | Identificatie van polysacchariden in pneumococcenvaccin; nefelometrie | GZB-045 eigen methode | A |
| 26. | | Bepaling van de sterkte van geïnactiveerd poliovaccin; indirecte Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) | GZB-046 eigen methode | A |



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|-----|--------------------------|--|--|---------|
| 27. | | Bepaling van de identiteit van hepatitis B oppervlakte antigeen (HBsAg) in RECOMBI-VAX purified form III; SDS PAGE en zilverkleuring | GZB-053 eigen methode | A |
| 28. | | Bepaling van de zuiverheid van hepatitis B oppervlakte antigeen (HBsAg) in RECOMBIVAX HB Purified Form III; SDS-PAGE en Western Blot | GZB-054 eigen methode | A |
| 29. | | Relatieve sterktebepaling van Hepatitis B vaccin (rDNA); indirecte ELISA met fluorescentiedetectie | GZB-065 eigen methode | A |
| 30. | | Identiteitsbepaling van Difterie- en Tetanusantigenen bevattende vaccins; ELISA | GZB-057 eigen methode | A |
| 31. | | Bepaling van de werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de rubella component in vaccins; de cell culture infective dose 50 assay | GZB-175 eigen methode | A |
| 32. | | Relatieve sterktebepaling van humaan papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 virus-like partikels; indirecte ELISA, [REDACTED] | GZB-070 eigen methode GZB-193 eigen methode Wijzigingen onder flex uitgevoerd | A |
| 33. | | Kwantitatieve bepaling van de zuiverheid en het percentage intact L1-protein in monovalente bulken van het humaan papilloma virus vaccin; SDS-PAGE met Coomassiekleuring | GZB-174 eigen methode | A |
| 34. | Immunologische producten | Identiteit- en sterktebepaling van Rotavirus vaccin; replicatie van het virus in een Verocelcultuur gevolgd door kwantitatieve RT-PCR | GZB-069 eigen methode | A |
| 35. | | Bepaling van de werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de mazelen component in vaccins; de cell culture infective dose 50 assay | GZB-178 eigen methode | A |



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|-----|---|---|---|---------|
| 36. | | Bepaling van de werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de bofcomponent in vaccins; de cell culture infective dose 50 assay | GZB-179 eigen methode | A |
| 37. | Immunologische producten, houdbare bloedproducten | Visuele inspectie en bepaling van de oplostijd van biotechnologische geneesmiddelen | GZB-012 eigen methode | A |
| 38. | | Kinetische Turbidimetrische Bacterial Endotoxins Test (BET) | GZB-014 conform EP, monografie 2.6.14 | A |
| 39. | Houdbare bloedproducten | Gehaltebepaling van Factor VIII concentraten met behulp van chromogeen substraat op de ACL9000 | GZB-007 conform EP nr. 2.7.4 | A |
| 40. | | Bepaling van de molecuulgrootte verdeling van albumine en immunoglobuline preparaten; GF-HPLC | GZB-024 gelijkwaardig aan EP, monografie 255, 338, 918 <u>Hervaldatie geweest i.v.m. nieuwe HPLC, uitgevoerd onder flex</u> | A |
| 41. | | Bepaling van de eiwitsamenstelling van immunoglobuline monsters; elektroforese | GZB-026 gelijkwaardig aan EP, monografie 338, 918 | A |
| 42. | | Gehaltebepaling factor IX; eenstapsstollingsbepaling op de ACL9000 | GZB-035 conform EP, nr. 2.7.11 | A |
| 43. | | Bepaling van de aanwezigheid van trombine in Prothrombine Complex Concentraten; fibrinogeenstoltest | GZB-013 conform EP, monografie 554 | A |
| 44. | | Non-Activated Partial Tromboplastin Time (NAPTT-test) voor FIX en Prothrombine Complex preparaten; kogelcoagulometer KC4 delta | GZB-016 gelijkwaardig aan EP, nr. 2.6.22 | A |
| 45. | Houdbare bloedproducten | Bepaling van het anti rhesus-D IgG gehalte in RheDQuin partijen; competitieve EIA | GZB-056 gelijkwaardig aan EP 2.7.13 | A |
| 46. | | A280nm eiwitbepaling voor Immunoglobulinepreparaten; uv/vis spectrofotometer Lambda 25 | GZB-062 eigen methode | A |



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|-----|----------------------|--|--|---------|
| 47. | | Bepaling van de prekallikreïne activator (PKA) activiteit in albumine producten | GZB-044 conform EP, monografie 2.6.15 | A |
| 48. | | Kwantitatieve bepaling van antilichamen tegen Hepatitis A virus (anti-HAV) in gammaglobuline preparaten; enzym immunoassay | GZB-032 eigen methode | A |
| 49. | | Gehaltebepaling van humane tetanusimmunoglobuline preparaten; directe Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) | GZB-047 eigen methode | A |
| 50. | | Kwantificering van Parvo B19 DNA in plasmapools; lightcycler | GZB-060 eigen methode | A |
| 51. | | C1-esteraseremmer activiteitsbepaling in C1-esterase remmer concentraten; chromogeensubstraat | GZB-067 eigen methode | A |
| 52. | | Gehaltebepaling van hepatitis B immunoglobuline in HepBQuin; enzygonost Anti HBS II kit | GZB-177 eigen methode | A |
| 53. | | HBsAg bepaling in plasmapools; Monolisa HBsAg Ultra Kit | GZB-183 eigen methode | A |
| 54. | | Anti-HIV 1/2 bepaling in plasmapools; Genscreen Ultra HIV Ag-Ab kit | GZB-184 eigen methode | A |
| 55. | | Bepaling van anti-A, anti-B en anti-D antilichamen in immunoglobulinen; directe hemagglutinatiemethode | GZB-190 eigen methode | A |
| 56. | | Detectie van HCV RNA in plasma(pools); Cobas Taqman | GZB-011 eigen methode | A |

Flexibele scope²

| | | | | |
|-----|---|---|-------------------------------|---|
| 57. | Farmaceutische substanties en producten | Identificatie van substanties m.b.v. Raman-spectrofotometrie Kwalitatief | GZB-662 conform EP. 2.2.48 | A |
|-----|---|---|-------------------------------|---|

² Onder deze flexibele scope is een laboratorium verplicht een actuele lijst te onderhouden van de methoden die onder deze flexibele scope worden uitgevoerd.



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|-----|---|---|--|---------|
| 58. | Farmaceutische producten met onbekende samenstelling | <p>Analytisch-chemisch/farmaceutisch/biochemisch onderzoek in het kader van de Geneesmiddelenwet en de Diergeneesmiddelenwet m.b.v. de volgende technieken;</p> <p>DLC LC MS HPLC Raman NIR</p> <p>UV/VIS/IR Polarimetrie Potentiometrie / pH Oplossnelheid en afgiftepatroon Aerodynamische beoordeling van fijne deeltjes (inhalanda) Bepaling van:</p> <ul style="list-style-type: none"> - osmolaliteit - dichtheid - brekingsindex - watergehalte - optische rotatie - ... | GZB-618 onderzoeksmethoden zoals opgenomen in vigerende edities van farmacopeeën (EP, BP, USP, JP) registratiedossiers van humane en veterinaire geneesmiddelen (afhankelijk van opdracht en vraagstelling) | A |
| 59. | Biofarmaceutische producten en biofarmaceutische grondstoffen voor humaan gebruik | Het bepalen van analytisch-chemische en biochemische parameters in het kader van de Wet op Geneesmiddelenvoorziening; HPLC, UV-VIS, oplosbaarheids-onderzoek, pH-metingen, elektroforese, immunochemie en LAL-test | GZB-112 onderzoeksmethoden zoals opgenomen in de vigerende versies van de Europese farmacopee en in registratiedossiers van humane geneesmiddelen | A |
| 60. | Immunologische producten en houdbare bloedproducten | Het uitvoeren van onderzoek ten behoeve van de wettelijke kwaliteitscontrole en partijgewijze vrijgifte (inclusief de ontwikkeling en validatie van bijbehorende analysemethoden) | GZB-108 biologische, biochemische en analytisch chemische methoden | A |



| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |

Overzicht van gebruikte afkortingen:

| | | |
|-----|---|---|
| EP | - | Europese Farmacopee |
| BP | - | Britse Farmacopee |
| JP | - | Japanse Farmacopee |
| USP | - | Verenigde Staten van Amerika Farmacopee |

deze tekst verwijderen na uitgevoerd onderzoek (niet op sch)



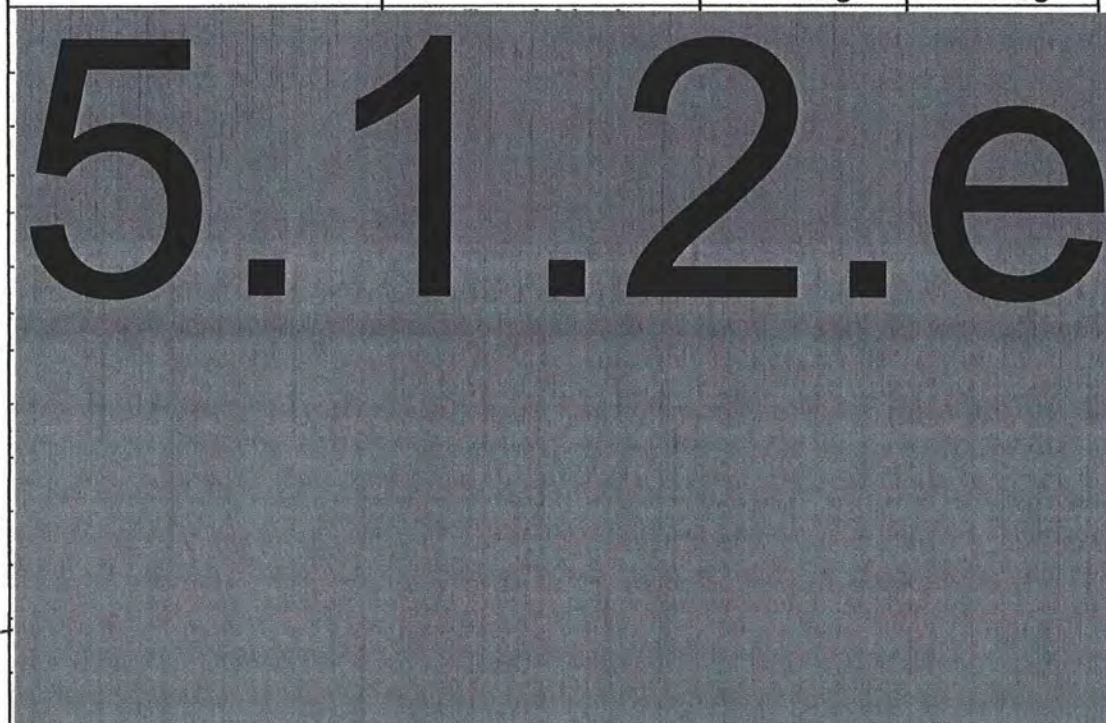
| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C05.2-(2018) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 14-6-2018, 19-6-2018, 26-6-2018 |



AANWEZIGHEIDSREGISTRATIE ATTENDANCE RECORD

| | | |
|---|---------------------------|----------------------------|
| Organisatie / Organization | Datum(s) / Date(s) | Locatie / Location: |
| RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming | 14, 19 en 26 juni 2018 | BILTHOVEN |

| Naam in blokletters Print Name | Functie Position | Openings- bijeenkomst Opening Meeting | Slot- bijeenkomst Closing Meeting |
|-----------------------------------|---------------------|--|--|
|-----------------------------------|---------------------|--|--|



| | |
|------------------------------|--|
| RvA relatiebeheerder: | Mevr. 5.1.2.e |
| Type beoordeling: | Herbeoordeling |
| Beoordelingsmethode: | Laboratorium beoordeling |
| Scope: | Voorgestelde scope: L098 dd:17-12-2019 |
| Gehanteerde vereisten: | ISO/IEC 17025 :2017, RvA voorwaarden |

Samenvatting van de resultaten van de beoordeling

Tabak

De verrichtingen worden nauwgezet en deskundig uitgevoerd. Kwaliteitscontroles zijn ingeregeld.

Biologisch geneesmiddelen en immunologie

De analisten zijn lang bekend met de verrichtingen. De testmethoden zijn nauwgezet nagegaan bij dit onderzoek.

Productsamenstelling en houdbare bloedproducten.

Verschillende verrichtingen met betrekking tot bloedstollingstesten, evaluatie plasma pools, IR spectrometrie, DLC en de dichtheidsmeting zijn beoordeeld en in overeenstemming met de ISO/IEC 17025:2017 bevonden. Er is vertrouwen in de uitgevoerde onderzoeken en in de competenties van de medewerkers.

Voor het vaktechnische deel zijn door de drie vakdeskundigen geen afwijkingen vastgesteld.

Managementsysteem

Er is een goede opzet gemaakt en uitvoering gegeven van het risicomanagement van de twee betrokken laboratoria.

Meerdere processen worden nu op centraal RIVM-niveau ingericht zijn (bv. interne audits, corrigerende maatregelen, klachten, managementreview). Tijdelijk zijn er centraal uitgebrachte procesbeschrijvingen naast de nog lokale procesbeschrijvingen. Dit proces van overgang wordt besproken in het kwaliteitsoverleg.

Voor rapportage, IT leverancier en interne audits zijn afwijkingen vastgesteld.

Afwijkingenformulier(en): NC(B)_5.1.2.e_02, NCB_5.1.2.e_01, NCB_5.1.2.e_03

Afspraken voor vervolgbeoordeling en overige opmerkingen

Voor het nemen van de corrigerende maatregelen voor B-afwijkingen wordt verwezen naar de RvA-BR004 (4-O systematiek en 3 maanden).

Voor het nemen van de corrigerende maatregelen voor de (B) afwijkingen wordt verwezen naar RvA-T049, reactie voor 1 september 2020.

Resultaten van de vervolgbeoordeling

(na de vervolgbeoordeling toe te voegen)

Gerapporteerd aan:

5.1.2.e

5.1.2.e

5.1.2.e

Overzicht versiebeheer rapportage:

| Datum van rapport | Beschrijving | Onderdeel | | | | | |
|----------------------|--|--------------------------|---------------------|--------|-----------------------|-------|---------------------|
| | | Schematisch overzicht | detail rapporten | NCF en | Beoordelings- plan | Scope | Lijst aanwezigen |
| 22-01-2020 | Rapport ondertekend en overhandigd bij slotgesprek Rapport aangevuld met detailrapportages (indien van toepassing) Gecorrigeerd rapport (indien van toepassing) Rapport na vervolgbeoordeling (indien van toepassing) | | | X | | | X |

Dit rapport bevat vertrouwelijke informatie. De beoordeelde instelling mag dit rapport vermenigvuldigen, openbaar maken en verspreiden zonder toestemming van de Raad voor Accreditatie, doch uitsluitend in zijn geheel.

Afwijkingenformulier

Afwijkingnummer: NC(B)_5.1.2.e_02 (categorie_initialen_nummer)

Scope onderdeel: Managementsysteem

RvA beoordelingselement: F.4 Geautomatiseerde systemen

Accreditatievereisten: ISO/IEC 17025 :2017 6.6.2.b
ISO/IEC 17025 :2017 7.11.4

Termijn voor opheffen: 3 maanden

Voorstel voor verificatie: Documentenonderzoek

Afwijking (objectieve waarneming en eenduidige beschrijving van de afwijking):

B

Het 5.1.1.c systeem in gebouwd en onderhouden door een externe toeleverancier.

Voor deze kritische toepassing is geen leveranciersbeoordeling aantoonbaar.

Dit wijkt af van 6.6.2.b monitoren van prestaties en herbeoordelen van de externe toeleveranciers.

(B)

Van de leverancier is niet vastgesteld dat deze aan alle toepasselijke eisen van de ISO/IEC 17025:2017 voldoet

Dit wijkt af van 7.11.4 LIMS dat via een externe toeleverancier wordt beheert en onderhouden moet garanderen dat aan alle toepasselijke eisen van ISO/IEC 17025:2017 wordt voldaan.

Teamlid:

5.1.2.e

Vertegenwoordiger instelling:

5.1.2.e

Reactie van instelling

1) Samenvatting van resultaten van onderzoek naar oorzaak en omvang:

2) Getroffen herstel en corrigerende maatregelen:

3) Resultaten van de eigen verificatie van effectiviteit (interne audit of anderszins):

4) Identificatie van meegezonden ondersteunende bewijsvoering:

Vertegenwoordiger instelling:

Datum:

Resultaten van de RvA vervolfbeoordeling

Conclusie: De afwijking is opgeheven?

Ja / Nee

Teamlid:

Datum:

Teamleider:

Datum:

Afwijkingenformulier

Afwijkingnummer: NCB_5.1.2.6_01 (categorie_initialen_nummer)

Scope onderdeel: Managementsysteem

RvA beoordelingselement: G.8 Rapportage van de resultaten van het werk

Accreditatievereisten: ISO/IEC 17025 :2017 7.8.2.1

ISO/IEC 17025 :2017 7.8.8.1

Termijn voor opheffen: 3 maanden

Voorstel voor verificatie: Documentenonderzoek

Afwijking (objectieve waarneming en eenduidige beschrijving van de afwijking):

(B)

Rapport 191344 bevat gegevens van de klant b.v. het aantal containers van de batch, dit gegeven is niet geïdentificeerd.

Dit wijkt af van 7.8.2.2 Door de klant verstrekte gegevens moet worden geïdentificeerd.

B

Rapport 191344 bevat de verklaring dat de batch voldoet terwijl er een object is getest.

Dit wijkt af van 7.8.2.1. I Een verklaring dat de resultaten hebben alleen betrekking op het geteste object.

B

Rapport 191643 bevat: Alle the constituent plasma pools have been tested bij an OMCL for virological markers.

Dit statement wordt gebruikt als RIVM zelf het OMCL onderzoek heeft uitgevoerd of als derden het onderzoek hebben uitgevoerd. Voor het laatste geval:

Dit wijkt af van 7.8.2.1.p Een duidelijke aanduiding indien resultaten van externe leveranciers afkomstig zijn.

(B)

Rapport 191264 betreft een versie 2 rapport. Hierin zijn geen wijzigingen geïdentificeerd of reden van wijziging ten opzichte van versie 1 opgenomen

Dit wijkt af van 7.8.8.1 Wijzigingen dienen duidelijk te worden geïdentificeerd en waar van toepassing dient de reden voor wijziging in het rapport te worden opgenomen.

B

De bovengenoemde rapporten bevatten geen paginanummering of andere aanduiding van het einde van het rapport.

Dit wijkt af van 7.8.2.1.d unieke identificatie van alle onderdelen van het rapport, en een eenduidig einde van het rapport.

Teamlid:

5.1.2.e

Vertegenwoordiger instelling:

5.1.2.e

Reactie van instelling

- 1) Samenvatting van resultaten van onderzoek naar oorzaak en omvang:
- 2) Getroffen herstel en corrigerende maatregelen:
- 3) Resultaten van de eigen verificatie van effectiviteit (interne audit of anderszins):
- 4) Identificatie van meegezonden ondersteunende bewijsvoering:

Vertegenwoordiger instelling:

Datum:

Resultaten van de RvA vervolgbeoordeling

Conclusie: De afwijking is opgeheven?

Ja / Nee

Teamlid:

Datum:

Teamleider:

Datum:

Afwijkingenformulier

Afwijkingnummer: NCB_5.1.2.e_03 (categorie_initialen_nummer)

Scope onderdeel: Managementsysteem

RvA beoordelingselement: C.2 Interne audits

Accreditatievereisten: ISO/IEC 17025 :2017 8.8.2.c

Termijn voor opheffen: 3 maanden

Voorstel voor verificatie: Documentenonderzoek

Afwijking (objectieve waarneming en eenduidige beschrijving van de afwijking):

Het interne auditverslag over UV/VIS verrichting 8 d.d. 27-09-2019 bevat 7 verbeterpunten en 7 afwijkingen. De 14 acties zijn in iTask gezet met een bewakingsdatum voor afronding op 27-02-2019.

Gezien de omvang van dit aantal uit één interne audit kan niet gesteld worden dat in dit geval zonder onnodige vertraging passende correctie en corrigerende maatregelen zijn uitgevoerd.

Dit wijkt af van 8.8.2.c dat zonder onnodige vertraging passende correctie en corrigerende maatregelen uitgevoerd dienen te worden.

Teamlid:

5.1.2.e

Vertegenwoordiger instelling:

5.1.2.e

Reactie van instelling

- 1) Samenvatting van resultaten van onderzoek naar oorzaak en omvang:
- 2) Getroffen herstel en corrigerende maatregelen:
- 3) Resultaten van de eigen verificatie van effectiviteit (interne audit of anderszins):
- 4) Identificatie van meegezonden ondersteunende bewijsvoering:

Vertegenwoordiger instelling:

Datum:

Resultaten van de RvA vervolgbeoordeling

Conclusie: De afwijking is opgeheven?

Ja / Nee

Teamlid:

Datum:

Teamleider:

Datum:



RvA BEOORDELINGSRAPPORT DEEL B

| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Klant: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

| | |
|------------------------------|--|
| RvA relatiebeheerder: | Mevr. 5.1.2.e |
| Type beoordeling: | Controlebeoordeling |
| Beoordelingsmethode: | Laboratorium beoordeling |
| Scope: | Voorgestelde scope: L098 dd:30-04-2021 |
| Gehanteerde vereisten: | ISO/IEC 17025 :2017, RvA voorwaarden |

Samenvatting van de resultaten van de beoordeling

RIVM GZB heeft een goede technische competentie. Het uitvoeren van de verrichtingen is strak geregeld, de SOP's zijn duidelijk, de uitvoering is goed naspeurbaar in labjournaals en bij uitslagen, de registraties zijn eenvoudig te raadplegen en ingezette acties worden opgevolgd. Verbeterpunten liggen bij trendcontroles (b.v. consequent voor de eerstelijnscontroles), de consolidatie van opeenvolgende validaties en behoud van competentie bij laag frequent uitgevoerde analyse (b.v. Raman en DLC).

Het managementsysteem is volwassen blijktens steekproeven uit de interne audits, corrigerende maatregelen en de managementreview. Voor de evaluatie van de corrigerende maatregelen is een trendanalyse gemaakt. Voor de meest voorkomende oorzaaksoort (mens) zijn trainingsprogramma's voorzien.

De "regelkringen" met het KAM-overleg en de managementreview werken.

Het kwalificeren en monitoren van de medewerkers in nagegaan.

BSI; het OCABR certificaat wordt terecht niet meer onder accreditatie uitgebracht (is een "productcertificaat"). Van de overige 6 typen rapporten is nauwkeurig nagegaan of ze aan alle rapportage eisen voldoen. Zo niet zijn daar acties opgezet o.a. richting LIMS en fabrikanten van vaccins. BSI en PRS voldoen nog niet aan de VR003 (verplicht onder accreditatie rapporteren, uiterlijk per november 2021).

Afwijkingenformulier(en): geen.

Afspraken voor vervolgbeoordeling en overige opmerkingen

De beoordeling is remote uitgevoerd.

Resultaten van de vervolgbeoordeling

Niet van toepassing.



RvA BEOORDELINGSRAPPORT DEEL B

| | |
|-----------------------|---|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Klant: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

Gerapporteerd aan:

5.1.2.e

5.1.2.e

5.1.2.e

5.1.2.e

Overzicht versiebeheer rapportage:

| Datum van rapport | Beschrijving | Onderdeel | | | | | |
|-------------------|---|-----------------------|------------------|---------|-------------------|-------|----------------|
| | | Schematisch overzicht | detail rapporten | NCF' en | Beoordelings-plan | Scope | Lijst aanwezig |
| 28-05-2021 | Rapport ondertekend en overhandigd bij slotgesprek Rapport aangevuld met detailrapportages (indien van toepassing) Gecorrigeerd rapport (indien van toepassing) | | | - | | | |
| 14-06-2021 | Rapport na vervolgbeoordeling (indien van toepassing) | X | X | - | X | X | |

Dit rapport bevat vertrouwelijke informatie. De beoordeelde instelling mag dit rapport vermenigvuldigen, openbaar maken en verspreiden zonder toestemming van de Raad voor Accreditatie, doch uitsluitend in zijn geheel.



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

Schematisch overzicht per locatie

| Rubriek / aandachtspunt : | Beoordeeld | Referentie naar bevinding(en) |
|---|------------|-------------------------------|
| RvA Beoordelingselementen | | |
| A. Organisatie | | |
| A.1 Juridische entiteit | | |
| A.2 Regelingen inzake aansprakelijkheid | | |
| A.3 Financieel beheer | | |
| A.4 Gedocumenteerde organisatiestructuur | | |
| A.5 Verantwoordelijkheden en bevoegdheden | | |
| A.6 Managementsysteem | J | |
| A.7 Werkterrein bepaald | J | |
| A.8 Voldoen aan RvA regels en voorwaarden | J | |
| B. Onafhankelijkheid, Onpartijdigheid, integriteit | | |
| B.1 Vrijwaring van druk | | |
| B.2 Beheersing conflicterende activiteiten/belangen | | |
| B.3 Onpartijdigheid en integriteit | | |
| B.4 Vertrouwelijkheid | | |
| B.5 Beroepsmogelijkheid | | |
| B.6 Verwijzen naar en claimen van accreditatie | J | |
| C. Sturing en metingen | | |
| C.1 Beleid en doelstellingen | J | |
| C.2 Interne audits | J | |
| C.3 Directiebeoordeling | J | |
| C.4 Behandeling klachten en afwijkingen | | |
| C.5 Corrigerende en preventieve maatregelen | J | |
| C.6 Verbetering | J | |
| D. Personele middelen | | |
| D.1 Personele middelen: Beschikbaarheid, contract | J | |
| D.2 Instructies aan personeel, functiebeschrijvingen | J | |
| D.3 Functie-eisen voor personeel | J | |
| D.4 Deskundigheid van personeel | J | |
| D.5 Kwalificeren van personeel voor werkzaamheden | J | |
| D.6 Supervisie en monitoring van personeel | J | |
| D.7 Registraties aangaande personeel | J | |
| E. Methoden | | |
| E.1 Vastgestelde en geschikte methoden | J | |
| E.2 Gedocumenteerde methoden | J | |
| E.3 Methoden overeengekomen met klant, gepubliceerd | J | |
| F. Middelen en voorzieningen | | |
| F.1 Beschikbaarheid adequate middelen en voorzieningen | J | |
| F.2 Kalibratie en herleidbaarheid van meetmiddelen | J | |
| F.3 Blijvende geschiktheid van middelen en voorzieningen | J | |
| F.4 Geautomatiseerde systemen | | |
| F.5 Inkoop, aanschaf van middelen | J | |
| F.6 Uitbesteding van activiteiten | J | |
| G. Primair proces | | |
| G.1 Opdrachtverwerving | | |
| G.2 Beoordelingen van contracten en opdrachten | | |



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

| Rubriek / aandachtspunt * | Beoordeeld | Referentie naar bevinding(en) |
|---|------------|-------------------------------|
| G.3 Contact / interactie met de klant tijdens uitvoering van het werk | J | |
| G.4 Voorbereiding en planning van de uitvoering | | |
| G.5 Monsterneming, behandeling van monsters / objecten | | |
| G.6 Uitvoering van het werk | J | |
| G.7 Controles van het proces en de kwaliteit | J | |
| G.8 Rapportage van de resultaten van het werk | J | |
| G.9 Beoordeling en review van resultaten, nemen van beslissingen | J | |
| G.10 Registraties inzake het proces | | |
| H. Specifieke onderwerpen | | |
| H.1 Certificatie: Publiceren van informatie | | |
| H.2 Certificatie: Gebruik van (eigen) merken en logo's | | |
| H.3 Laboratoria: Deelnemen Proficiency Testing en Interlaboratorium vergelijkingen | J | |
| H.4 Laboratoria: Vaststellen meetonzekerheden | | |
| H.5 Medische laboratoria: Te verlenen adviesdiensten en professionele interactie | | |
| H.6 Inspectie-instellingen: Samenwerking met collegae en deelnemen aan normalisatie | | |
| H.7 Aangewezen instanties (NoBo): Deelnemen aan NoBo overleg | | |
| H.8 Aangewezen instanties (NoBo): Informatie verstrekken aan aanwijzende autoriteit | | |
| H.9 Beoordelingen tbv aanwijzing SZW: aanvullende specifieke eisen uit WDAT's | | |
| H.10 EMAS Verificateurs: informatieverstrekking aan Accreditatie Instelling | | |

* Gerefereerd wordt aan de RvA beoordelingsrubrieken. Relatie met de criteria uit de norm(en) waartegen is getoetst, is gelegd in een referentietabel (RvA-F95), die op de website van de RvA is terug te vinden.

| Resultaten van de beoordeling van deelname aan PT door het laboratorium (toetsing aan RvA-T30): | Geverifieerd door |
|--|-------------------|
| Deelname aan EDQM rondzendingen en bilateraal vergelijk met fabrikanten. Voor diverse testen zijn controlematerialen van EDQM beschikbaar. | 5.1.2.e |
| Voorstellen voor aanpassing van de scope van accreditatie naar aanleiding van de beoordeling: | Voorgesteld door |
| De voorgestelde scope wijzigingen kunnen doorgevoerd worden. | 5.1.2.e |



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

Detail rapportage teamlid

Teamlid: 5.1.2.e
Onderwerp: Managementsysteem

Waarnemingen

Gesproken met: 5.1.2.e

5.1.2.e

Beoordeelde RvA beoordelingselementen

A. Organisatie

A.6. Managementsysteem

(ISO/IEC 17025 criterium 5.5.c; gedocumenteerde procedures)
 (ISO/IEC 17025 criterium 5.7a; communicatie)
 (ISO/IEC 17025 criterium 5.7b; waarborgen integriteit na wijziging documentatiesysteem)
 (ISO/IEC 17025 criterium 8.1; optie A / optie B)
 (ISO/IEC 17025 criterium 8.2; managementsysteemdocumentatie)
 (ISO/IEC 17025 criterium 8.3; beheer van managementsysteemdocumenten)

Ingezien zijn de notulen van het PRS en BSI KAM-overleg. Er is een vaste agenda en er was een melding (nr. 5664) ingebracht van overdue van een actie waarvan de effectiviteit nog moet worden bepaald.

Overdue meldingen komen ook voort uit een ommissie in de workflow van iTask.

Input voor het overleg zijn de overzichten van meldingen en interne documenten die de tweejaarlijkse revisieperiode hebben overschreden of tegen de twee jaar aan zitten te komen.
 Een beperkt aantal meldingen en reviews zijn overdue.

Voor extern normbeheer van vaktechnische normen is een actiepunt opgenomen om deze 3 keer in het jaar op een gelijke manier te bewaken als de interne documenten.
 Algemene wet- en regelgeving wordt door FCC onderhouden.

A.7. Werkterrein bepaald

(ISO/IEC 17025 criterium 5.4; laboratoriumverantwoordelijkheid)
 (ISO/IEC 17025 criterium 5.3; reikwijdte van het managementsysteem)

Een aantal verrichtingen worden ingetrokken omdat er geen vraag van klanten meer is en eisen uit Europa zijn vervallen.

Een open eind is of b.v. verrichting 12 eigenlijk een flexibele scope is, inclusief de regels die daar bij horen (b.v. intern register van gevalideerde farmaceutische substanties en producten).

A.8. Voldoen aan RvA-regels en voorwaarden

(RvA-beschikingsbrief)

Er zijn geen afwijkingen ten opzichte van de beschikking vastgesteld.



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

B. Onafhankelijkheid, onpartijdigheid en integriteit

B.1 t/m B.4 zijn bij de vorige beoordeling aan de orde geweest

B.6. Verwijzen naar en claimen van accreditatie

(RvA-beschikkingbrief; RvA-VR003)

Op de RIVM website zijn geen verwijzingen naar het claimen van accreditatie aangetroffen.

C. Sturing en metingen

C.1. Beleid en doelstellingen

(ISO/IEC 17025 criterium 8.2.1; managementsysteemdocumentatie; vastlegging beleid en doelstellingen)

(ISO/IEC 17025 criterium 8.2.2; managementsysteemdocumentatie - beleid en doelstellingen m.b.t. competentie, onpartijdigheid en consistente bedrijfsvoering)

(ISO/IEC 17025 criterium 8.2.3; betrokkenheid management laboratorium)

De nieuwe visie RIVM 2025 heeft 4 hoofdthema's; Midden in de samenleving, Voorbereid op vragen van nu en morgen, Mensen maken RIVM en Lokaal tot internationaal.

Het jaarplan in de X-matrix, geeft de lange termijn doelen en de jaardoelen weer inclusief de acties.

De acties zijn met behulp van de startgesprekken doorvertaald naar de medewerkers.

Na een half jaar te zijn gestopt met opleidingen wordt er nu weer geïnvesteerd in competenties en kennis.

De huidige planning van de verhuizing is nu voorzien op eind 2022. In het budget zijn hiervoor 3 extra fte opgenomen voor deze afdelingen.

Voor Covid gerelateerde zaken zijn 9 fte tijdelijk in dienst boven de formatie (via deze afdeling alleen).

Covid gerelateerd onderwerpen zijn onder andere testen van (medische) uitrusting, beoordelen van zelftesten, Europese vrijgifte AstraZeneca en bijdragen aan het coördinerend overleg Corona (o.a. behandelen van de kritische processen inclusief de laboratorium activiteiten).

Een aandachtspunt is het begeleiden van medewerkers die veel thuiswerken of moeite hebben met thuiswerken.

C.2. Interne audits

(ISO/IEC 17025 criterium 8.8 (8.8.2 b/c); interne audits)

Nieuw is de Review audits en corrigerende maatregelen.

Zestien van de zeventien geplande interne audits zijn in 2020 uitgevoerd. De ontbrekende audit is doorgeschoven naar 2021. De audits hebben, ondanks Corona, normale doorgang gevonden. De uitvoerende medewerkers waren veelal op de werkplek en de interne auditors hebben toestemming gekregen om op locatie te zijn.

Er is enig verloop bij de interne auditoren.

De review bevat een verificatie dat alle normelementen met voldoende diepgang zijn geaudit.

Voor 2021 zijn 23 interne audits gepland. Het plan is in mei uitgebracht, er is vertraging ontstaan door overdracht van taken binnen FCC. De basis van het plan is de verrichtingen eens in de 4 jaar en de normelementen jaarlijks. Het plan gaat er vanuit dat processen (b.v. onderhoud, kalibratie end.) op een hoger niveau geregeld zijn en dat bij bepaalde verrichtingen de steekproef valt.



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

Auditverslag 2020-09 Varicella vaccin (verrichting 23) is ingezien. Verslag volgens vast template met o.a. evaluatie vorige afwijkingen en verbeterpunten (blijvende effectiviteit), de nieuwe afwijkingen en verbeterpunten en de bevindingen zelf. Het verslag toont voldoende diepgang en de steekproef wordt verantwoord. Er zijn 2 afwijkingen vastgesteld, zie C5.

Tevens is het auditverslag van een leveranciersbeoordeling ingezien, zie F5.

C.3. Directiebeoordeling

(ISO/IEC 17025 criterium 8.9; managementreview)

De management review d.d. 17-05-2021 over 2020 is kort besproken.

De conclusie van GZB is dat het kwaliteitssysteem geschikt, passend en doeltreffend is.

Uit de analyse van de verschillende hoofdstukken worden, indien nodig, verbeteringen/acties afgesproken. Het betreft 14 acties. De acties uit het vorige review zijn geëvalueerd. Een nog niet afgeronde actie was de verbetering van de workflow in iTask.

De risicoanalyse is geactualiseerd.

C.5. Corrigerende en preventieve maatregelen

(ISO/IEC 17025 criterium 8.5; acties ter behandeling van risico's en verbetermogelijkheden/kansen)

(ISO/IEC 17025 criterium 8.7; corrigerende maatregelen)

C.6. Verbetering

(ISO/IEC 17025 criterium 8.5; acties ter behandeling van risico's en verbetermogelijkheden/kansen)

(ISO/IEC 17025 criterium 8.6.2; feedback klanten)

In auditverslag 2020-09 Varicella vaccin (verrichting 23) waren twee afwijkingen vastgesteld.

Bij de verificatie van een actie over veiligheidsstickers bleek dat dit niet volledig was geïmplementeerd.

Op basis hiervan is een nieuwe afwijking vastgesteld en in het systeem ingevoerd.

De tweede afwijking betrof een evaluatie die uitgevoerd diende te worden na 30 testen. De oorzaak van het niet uitvoeren van de evaluatie was dat het van te voren niet duidelijk is wanneer er 30 testen zijn uitgevoerd, waardoor de bewaking in technisch overleg niet op een datum staat.

De 4-O systematiek is nauwgezet gevolgd.

De melding is binnen de eigen eis binnen één maand na de audit in iTask ingevoerd.

De actie uit de leveranciersbeoordeling (zie F6) is in iTask opgenomen. Het auditverslag is op 16-12-2019 uitgebracht. Het meldingnr. 05521 is op 05-03-2020 ingevoerd in iTask. Dit is trager dan de eigen eis, en is beoordeeld als incident. Omdat het een verbeterpunt betreft is gekozen om geen 3-O systematiek te volgen. De actie is om de SOP aan te passen. De aangepaste SOP GZB-031 bevat de aanpassing.

Uit de Review audits en corrigerende maatregelen (13-01-2021) blijkt dat er in 2020 57 meldingen waren. De meldingen worden in het KAM-overleg bewaakt op onder andere de doorlooptijd, dit verloopt beter dan eerdere jaren.

In de review is een trendanalyse opgenomen. 46 % van de meldingen heeft "mens" als oorzaak.

Hier zijn acties opgezet om het kwaliteitsbewustzijn te verhogen zoals training in de 4-O systematiek, training in Root cause analyse, bekend worden met de accreditatie normen en eventueel volgen van een interne audit cursus. De acties komen ook terug als actie in de management review.

De technische verbetering voor iTask (workflow) heeft vertraging opgelopen, er is een nieuwe projectleider gekomen. De verbeteringen zijn gekoppeld aan het harmonisatie overleg i.v.m. de verhuizing (betreft 6 accreditaties). Het proces is nu nog niet veranderd.



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

D. Personele middelen

D.5. Kwalificeren van personeel voor werkzaamheden

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.3; bewerkstelligen competentie)

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.5; competenties, toekennen bevoegdheden en registraties)

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.6; bevoegd verklaren)

(ISO/IEC 17025 criterium 7.8.7.1; bevoegd tot opstellen van opinies en interpretaties)

D.6. Supervisie en monitoring van personeel

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.5d/f; registraties aangaande personeel m.b.t. toezicht en monitoring)

D.7. Registraties aangaande personeel

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.5; registraties aangaande personeel)

Er is een lijst van kwalificaties voor verrichtingen versus de medewerkers.

De kwalificatie is een jaar geldig. Handmatig wordt in de logboeken het uitvoeren van de verrichtingen per medewerker nagegaan. In de planning van de onderzoeken wordt gestuurd wie welke verrichting moet uitvoeren om gekwalificeerd te blijven. Als de verrichting een jaar niet is uitgevoerd volgt er een her-kwalificatie door stap 2 en 3 van het inwerkprogramma te doorlopen.

Het doorlopen van een volledig (3 stappen) inwerkprogramma is gedemonstreerd voor [REDACTED] d.d. 21-04-21. De verrichting is uitgevoerd m.b.v. begeleiding, de apparatuur beheerder tekent af. Finale accordering is in het formulier voorzien van het Hoofd afdeling PRS. In de praktijk is de accordering door de QA medewerker. In GZB-F-905x is aangegeven dat de kwaliteitszaken door het afdelingshoofd zijn gedelegeerd aan de QA medewerker. Dat de delegatie ook de (lijn)verantwoordelijkheid bevat voor het finaal kwalificeren is niet expliciet opgenomen.

De GZB-F-905x geeft een overzicht van medewerkers versus 6 functies, 1 rol en specifieke rollen.

Voor de verrichtingen uiterlijk, wegen en pH is er geen bewaking op het jaarlijks uitvoeren van de verrichtingen. De RvA-vakdeskundigen zijn het er over eens dat dit weinig toegevoerde waarde heeft gezien het algemeen opleidingsniveau en de eenvoud van de verrichting.

Het monitoren van medewerkers gebeurt onder andere door de onderzoeksmedewerker. In de vastleggingen van onderzoek NF2021_001 is stap voor stap na te gaan hoe het toezicht is gehouden, welke vragen door de onderzoekmedewerker zijn gesteld (is er nog een andere stof aanwezig), wat de actie van de medewerker was (2 monsters opnieuw opwerken) en wat het finale oordeel (goedkeuring) van de onderzoekmedewerker was.

De jaargesprekken worden vastgelegd in P-direct, ingezien van [REDACTED] d.d. 26-03-2020. Naast de verplichte rubrieken heeft het afdelingshoofd extra rubrieken toegevoerd b.v. effect Corona (thuiswerken), vooruitkijken, feed-back en ontwikkelpunten. Integriteit en inventarisatie nevenactiviteiten maken deel uit van het jaargesprek. Er wordt een algemene conclusie getrokken. Het formulier is niet ondertekend, gedemonstreerd is dat met de workflow van P-Direct de medewerker en het afdelingshoofd akkoord moeten gaan, anders kan het document niet geplaatst worden.

F. Middelen en voorzieningen

F.5. Inkoop, aanschaf van middelen

(ISO/IEC 17025 criterium 6.6 (6.6.3); toegeleverde diensten en goederen (inkoop))

De leveranciersbeoordeling van de uitbestede diertesten is uitgevoerd door middel van een audit.

Verslag d.d. 16-12-2019. Het toetskader zijn de proefopzetten van het RIVM, die de handelingen aangeven. Tevens zijn de eisen is openbare OCABR guidelines vastgelegd, getoond zijn de eisen voor



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

Diphtheria and tetanus vaccine.

Het verslag is een variant op het normale interne audit template. Het auditproces is gelijk aan de normale audit werkwijze. Het verslag geeft een gedetailleerde omschrijving van de uitgevoerde bijwoning. Uit het verslag zijn twee verbeterpunten voor het RIVM gekomen, zie C5.

Auditee geeft aan geen reden te hebben om op andere parameters de leveranciersbeoordeling te doen. De leveranciersbeoordeling staan los van de pilot voor RIVM brede leveranciersbeoordeling.

F.6. Uitbesteding van activiteiten

(ISO/IEC 17025 criterium 6.6 (6.6.3); toegeleverde diensten en goederen (inkoop))

(ISO/IEC 17025 criterium 7.1.1c; uitbesteding - opdrachtgever informeren / goedkeur van opdrachtgever)

(ISO/IEC 17025 criterium 7.8.2.2; uitbesteding eisen aan rapportage)

De diertesten voor de Europese vrijgifte worden uitbesteed.

Gediscussieerd is of de klant (EU en/of fabrikant) van te voren op de hoogte is gesteld van het uitbesteden. Voor de diertesten kon dit niet getoond worden, voor een uitbesteding van Prvo B19 mail 09-04-2019 kon dit wel aangetoond worden.

Van BSI wordt verwacht dat de instemming van de klant voor het uitbesteden van diertesten aantoonbaar wordt gemaakt (opvolgingspunt volgend RvA-onderzoek).

G. Primair proces

G.8. Rapportage van de resultaten van het werk

(ISO/IEC 17025 criterium 7.8 (7.8.2, 7.8.6, 7.8.7 en 7.8.8; rapportage van de resultaten)

Naar aanleiding van B_GES_01 is opvolging gegeven aan de rapportage van BSI.

Het OCABR certificaat ("productcertificaat") is internationaal besproken. Besloten is om het certificaat model te handhaven. Hieruit is de terechte conclusie getrokken dat dit rapport niet onder accreditatie kan worden uitgebracht.

Voor de 6 overige rapportvormen is nauwgezet door BSI nagegaan of aan alle ISO/IEC 17025 eisen wordt voldaan; Lijst met eisen voor rapporten 01-04-2021. In de lijst is het verschil tussen rapport en eisen aangegeven tot op het niveau van b.v. 7.8.2.2. Tevens bevat de lijst de uit te voeren acties. De nieuwe formats zijn klaar, maar nog niet ingevoerd. Voor een aantal acties zijn verandering in LIMS nodig en is overleg met fabricaten nodig. Volgende maand is overleg met een van de fabrikanten. Het betreft rapportage die in het voorjaar wordt gemaakt.

De conclusie is dat de afwijking uit het vorige onderzoek hiermee is opgeheven.

Met de toetsing op het invoeren van de nieuwe VR003 (verplicht onder accreditatie rapporteren) komt het onderwerp vanzelf op de agenda van het volgende RvA-onderzoek.

Ingezien is PRS rapport (uitslagbrief) A1883 29 april 2021. Voor dit rapport is NFI de opdrachtgever. PRS rapporteert direct aan de klant van het NFI (en NFI in cc).

Het rapport bevat uitslagen zoals "bevat cocaïne". Er is correspondentie met het NFI getoond over de interpretatie van de wet, in het bijzonder als het gaat over net te detecteren hoeveelheden.

Toegelicht is dat dit routine matige werk een uitloper is van een oorspronkelijk geneesmiddelen onderzoek en voor GZB de gelegenheid geeft om de competentie en kwalificaties te behouden ("brandweerfunctie").

Voor PRS is de nieuwe VR003 nog niet ingevoerd. De afdeling is op de hoogte van de eisen en de timing (november 2021).



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

H. Specifieke aandachtspunten

H.3. Laboratoria: Deelnemen Proficiency Testing en Interlaboratorium vergelijkingen

(ISO/IEC 17025 criterium 7.7.1j; intralaboratoriumvergelijkingen)

(ISO/IEC 17025 criterium 7.7.2; ringonderzoeken en interlaboratorium-onderzoeken)

Deelname aan EDQM rondzendingen en bilateraal vergelijk met fabrikanten. Voor diverse testen zijn controlematerialen van EDQM beschikbaar.



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

Detail rapportage teamlid

Team lid: 5.1.2.e

Onderwerp: Afdeling Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie
Immunologische producten, houdbare bloedproducten

Waarnemingen

Beoordeelde RvA beoordelingselementen

Beoordeelde documenten/verrichtingen

- (verrichting 36). GZB-012, eigen methode. Visuele inspectie en bepaling van de oplostijd.
- (verrichting 37). GZB-014. EP monografie 2.6.14. Bepaling van bacteriële endotoxinen in het influenza vaccin en pneumococcon vaccin; kinetische Turbidimetrische Bacterial Endotoxins Test (BET).
- (verrichting 38). GZB-024. EP monografie 255, 338, 918, 2788. Bepaling van de molecuulgrootteverdeling van albumine en immunoglobuline preparaten; GF-HPLC.
- (verrichting 39). GZB-026. Bepaling van de eiwitsamenstelling van immunoglobuline monsters; elektroforese
- (verrichting 40). GZB-035. Bepaling van het gehalte van factor IX; eenstapsstollingsbepaling.
- (verrichting 41). GZB-013. Bepaling van de aanwezigheid van trombine in Protrombine Complex Concentraten; fibrinogeenstoltest
- (verrichting 42). GZB-016. Bepaling van de afwezigheid van geactiveerde stollingsfactoren in PCC- en factor IX preparaten; NAPTT test.
- (verrichting 44). GZB-062. Bepaling van het eiwitgehalte van immunoglobulinepreparaten; A280nm.
- (verrichting 45). GZB-044. Bepaling van de prekallikreïne activator (PKA) activiteit in albumine producten; chromogeen substraat bepaling.
- (verrichting 49). GZB-183. Bepaling van HBsAg in plasmapools; ELISA.
- (verrichting 50). GZB-184. Bepaling van Anti-HIV 1/2 in plasmapools; ELISA
- (verrichting 51). GZB-190. Bepaling van anti-A, anti-B en anti-D antilichamen in immunoglobuline preparaten; directe hemagglutinatiemethode.
- (verrichting 52). GZB-011. Bepaling van hepatitis C RNA in plasmapools; PCR.

Gesprekspartners:

5.1.2.e

[Redacted names of interview partners]



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

Rapportage tegen de RvA beoordelingselementen

C. Sturing en metingen

C.2. Interne audits

(ISO/IEC 17025 criterium 8.8 (8.8.2 b/c); interne audits)

Interne audits worden uitgevoerd per verrichting of per cluster. Gebeurd niet frequent. Enkele ingezien en akkoord (zie ook bij E3 verrichting).

D. Personele middelen

D.5. Kwalificeren van personeel voor werkzaamheden

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.3; bewerkstelligen competentie)

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.5; competenties, toekennen bevoegdheden en registraties)

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.6; bevoegd verklaren)

(ISO/IEC 17025 criterium 7.8.7.1; bevoegd tot opstellen van opinies en interpretaties)

Veel verrichtingen worden niet frequent uitgevoerd. De medewerkers rouleren en behouden hierdoor wel de competentie om de verrichting uit te kunnen voeren. De medewerkers zijn ook al geruime tijd werkzaam binnen het laboratorium.

E. Methoden

E.1. Vastgestelde en geschikte methoden

(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.1; selectie en verificatie van methoden)

(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.2 (7.2.2.4); validatie van methoden)

(ISO/IEC 17025 criterium 7.6 (7.6.1); bepaling van de meetonzekerheid)

De gebruikte methoden zijn zeer uitgebreid beschreven en grotendeels conform internationaal geaccepteerde richtlijnen waaraan voldaan moet worden. Het is belangrijk dat men zich realiseert dat een aantal methoden in-frequent wordt uitgevoerd, maar doordat het analytisch personeel rouleert in het uitvoeren van de verrichtingen, en deels zijn de verrichtingen analoog aan elkaar, wordt er voor gezorgd dat men competent blijft in het uitvoeren van de test.

Men voert indien mogelijk, een trendanalyse uit, om een volledig overzicht te houden op de verrichting gedurende de tijd.

E.2. Gedocumenteerde methoden

(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.1.2; selectie en verificatie van methoden; actueel)

(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.1.3; selectie en verificatie van methoden; toepassing meest recente methode)

(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.1.4; selectie en verificatie van methoden; passende methode)

(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.1.7; selectie en verificatie van methoden; afwijkingen gedocumenteerd)

De methoden zijn uitgebreid en volledig beschreven. De protocollen zijn overeengekomen met de klant en voldoen aan wet- en regelgeving. In een aantal gevallen zijn de reagentia die worden gebruikt om de analyse uit te voeren, deels afkomstig van de klant om variatie te minimaliseren.



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

E.3. Methoden overeengekomen met klant, gepubliceerd

(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.1.4; selectie en verificatie van methoden; passende methode)

De methoden zijn overeengekomen met de klant en in de meeste gevallen, volstrekt identiek. De doelstelling van de diverse projecten is om te bepalen of de methode die door de klant wordt gevolgd en gebruikt, correct is en er tussen de opdrachtgever en opdrachtnemer identieke resultaten worden verkregen, conform de eisen van de opdrachtgever. Verder dient er voldaan te worden aan de vigerende wet- en regelgeving. De eisen liggen in Europees verband vast. Dit is vastgesteld binnen Europa/EU en de landen die de EU-directive in hun wetgeving hebben opgenomen.

-GZB-012, eigen methode. Visuele inspectie en bepaling van de oplostijd.

Deze methode betreft de visuele inspectie en de bepaling van de oplostijd van biologische geneesmiddelen zoals vastgesteld binnen criteria in Europees verband conform de MAA-specificatie. Er zijn geen validiteitscriteria opgesteld, maar afkeuren geschied op basis van opalescentie of de aanwezigheid van deeltjes.

-GZB-014. EP monografie 2.6.14. Bepaling van bacteriële endotoxinen in het influenza vaccin en pneumococcal vaccin; kinetische Turbidimetrische Bacterial Endotoxins Test (BET).

Deze test wordt gebruikt om eventuele verontreinigingen in verschillende vaccines (Influenza en pneumococcal) te meten door het bacteriële endotoxine te meten, indien aanwezig. Dit is een methode conform de EP Monografie.

Deze test wordt ongeveer 30-40 keer per jaar uitgevoerd. Validatie is ingezien, ook wordt een audit uitgevoerd binnen de 4-jaar systematiek. Laatste audit juni 2020.

Trendanalyse beschikbaar door te kijken naar de runcontrole. Een onduidelijke afwijking werd opgemerkt in 2018 zonder een verklaring te hebben. Door een nieuwe controle te gebruiken werd dit opgelost.

- GZB-024. EP monografie 255, 338, 918, 2788. Bepaling van de molecuulgrootteverdeling van albumine en immunoglobuline preparaten; GF-HPLC.

Dit betreft een eigen methode conform en gelijkwaardig aan het EP.

De validatie methode uit 2018 is ingezien en akkoord. Toegevoegd de implementatie van een nieuwe HPLC in rapport onder LM/VR.024t onder aanvulling validatie. Na 1 jaar is de validatie van de nieuwe HPLC kolommen nogmaals gevalideerd om te bepalen of deze nog steeds voldoen aan de gestelde criteria.

Bij een afwijking in de validatie wordt de 3xO systematiek gevolgd.

Er is een EDQM standaard van humaan immuunglobuline beschikbaar die wordt gebruikt, naast de albumine standaard die afkomstig is van **5.1.1.c**.

Acceptatiecriteria zijn opgesteld, met aandacht aan de meetonzekerheid en de precisie.

-GZB-026. Bepaling van de eiwitsamenstelling van immunoglobuline monsters; elektroforese

Deze methode is gelijkwaardig aan EP. Het validatierapport is ingezien (LM/VR.026r). Ook is er een deelvalidatierapport beschikbaar na de aanschaf van een nieuwe densitometer. Deze informatie is toegevoegd aan het validatiedossier dat oorspronkelijk gestart is in 2002.

Er is een standaard beschikbaar van EDQM. Er zijn duidelijke criteria voor goed- en afkeuren gesteld. De specificatie voor het afkeuren staat in het registratiedossier vermeld. **Aandachtspunt** is het



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

beoordelen van het oorspronkelijke validatiedossier uit 2002, zonder de toevoegingen.

-GZB-035. Bepaling van het gehalte van factor IX; eenstapsstollingsbepaling.

Validatierapport ingezien d.d. 15 maart 2016 en akkoord. Duidelijke criteria opgesteld. Rondzendingen beschikbaar 2013/2014. Er is een standaard beschikbaar van EDQM.

De trendanalyse is uitgevoerd en een correlatie met de fabrikant 5.1.1.c De trendanalyse tussen de producten is gelijkwaardig.

De gebruikte runcontrole die door RIVM zelf wordt samengesteld, wordt niet jaarlijks geëvalueerd. Wel worden de individuele runs vastgelegd en gecontroleerd, maar niet in de tijd om de trend nader te analyseren. De data zijn wel beschikbaar.

- GZB-013. Bepaling van de aanwezigheid van trombine in Protrombine Complex Concentraten; fibrinogeenstoltest.

Deze test wordt uitgevoerd zoals beschreven in de EP. Validatie (hardcopy) uit 2015 beschikbaar en deels ingezien. Er is geen internationale rondzending beschikbaar; een interne audit is uitgevoerd. Een runcontrole is niet beschikbaar, maar er wordt wel getest.

- GZB-016. Bepaling van de afwezigheid van geactiveerde stollingsfactoren in PCC- en factor IX preparaten; NAPTT test.

Deze test wordt uitgevoerd gelijkwaardig zoals beschreven aan de eisen gesteld in het EP. Validatierapport d.d. 16 december 2014 ingezien en akkoord.

De methode is rechttoe-rechtaan maar wordt niet uitgevoerd bij de opdrachtgever 5.1.1.c Het betreft het testen op stollingsfactoren in humaan plasma. Er is geen controlemateriaal nodig.

Er is een interne audit uitgevoerd. Hierbij worden niet alle normelementen meegenomen over de methode, maar wel alle normelementen worden meegenomen over alle methodes.

- GZB-062. Bepaling van het eiwitgehalte van immunoglobulinepreparaten; A280nm.

Deze methode beschrijft het meten van het eiwitgehalte in verschillende producten van de fabrikant 5.1.1.c Het validatierapport is ingezien. Ook een interne audit 2020 (LM/VR.062K).

Het gebruik van de runcontrole is akkoord.

De meetonzekerheid is bepaald op 4%. Het verschil in meting met de fabrikant 5.1.1.c is 1%.

De actiepunten die zijn voortgekomen uit de analyse van de runcontrole is besproken in het technisch overleg (TO) d.d. 20 juni 2019 en akkoord.

- GZB-044. Bepaling van de prekallikreïne activator (PKA) activiteit in albumine producten; chromogeen substraat bepaling.

Deze methode betreft het aantonen van PKA in albumine preparaten. PKA kan een anafylaxie gelijkende reactie oproepen. De methode staat beschreven in EP.

Er is een interne audit uitgevoerd d.d. 2 december 2019.

De meest recente rondzending is uit 2017 (PTS173). Jaarlijks wordt er een trendanalyse uitgevoerd en de resultaten vergeleken met de fabrikant 5.1.1.c Er is een EDQM albumine internationale standaard (IU) beschikbaar.

Er zijn 55 partijen albumine vergeleken gebruikmakend van de methoden van RIVM en 5.1.1.c

De ondergrens bij 5.1.1.c is 4 IU/ml, en bij RIVM 5 IU/ml. In principe moeten de plasma pools



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

negatief zijn. Bij een positief signaal wordt het plasma 1:1 verdund en twee keer bepaald voordat er een definitieve uitslag wordt afgegeven.

- GZB-183. Bepaling van HBsAg in plasmapools; ELISA.
- GZB-184. Bepaling van Anti-HIV 1/2 in plasmapools; ELISA

Het opzetten, valideren en onderhouden van deze methoden valt binnen het project Europese vrijgifte van plasmapools van 5.1.1.c (zie ook SOP108V17). 5.1.1.c voert zelf ook een screening uit van de ontvangen plasmamaterialen gebruikmakend van een gevalideerde methode (5.1.1.c screen).

Voor zowel deze als de GZB_184 methode is er een SKML rondzending, die drie keer per jaar wordt uitgevoerd. De test zelf wordt 1 keer per maand uitgevoerd op plasmapools. Dit is een ELISA en wordt uitgevoerd als eigen methode.

Bij de SKML rondzendingen moeten alle 6 van de 6 samples correct worden geïdentificeerd. De data van deze rondzendingen over de periode 2010-2021 zijn in een tabel weergegeven en akkoord. Dit is een KPI van de afdeling.

-GZB-190. Bepaling van anti-A, anti-B en anti-D antilichamen in immunoglobuline preparaten; directe hemagglutinatiemethode.

Deze test wordt 1x per maand uitgevoerd gebruikmakend van een hemagglutinine methode op plasmapool producten van 5.1.1.c conform een methode beschreven in het EP. Er is een ringstudie uitgevoerd (december 20186) georganiseerd via EDQM. Ingezien en akkoord.

Er zijn ook controles beschikbaar via EDQM en de trendanalyse is ingezien en akkoord.

-GZB-011. Bepaling van hepatitis C RNA in plasmapools; PCR.

Deze methode voor de detectie van HCV wordt uitgevoerd conform de EP. Er wordt gebruik gemaakt van de commerciële 5.1.1.c test van 5.1.1.c. Dit is een CE/IVD test. Validatierapport ingezien (oktober 2019, LM/VR.011h.) Er is een EP BRD standaard beschikbaar en een WHO genotype panel. Er wordt door de interne controle van de test ook gekeken naar remming in de plasmapools, afkomstig van 5.1.1.c

Er is ook een EDQM rondzending (PTS209) met drie negatieve samples. De resultaten zijn akkoord. Trendanalyse ingezien en akkoord.

G. Primair proces

G.6. Uitvoering van het werk

(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.1.1; toepassen geschikte methoden)

De gebruikte methoden zijn frequent voorgeschreven in het Europees Pharmacopee (EP), of er van afgeleid. Dit is het wettelijk kader waarin gewerkt moet worden.

Dit geldt ook voor de opdrachtgever die aan dit EP is gebonden.

G.7. Controles van het proces en de kwaliteit

(ISO/IEC 17025 criterium 7.7 (7.7.1); kwaliteitscontroles)

De controles worden frequent beschikbaar gesteld vanuit EDQM, of zijn afkomstig van de



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

opdrachtgever. Dit geheel dient overeenkomstig het wettelijk kader te zijn zoals in het EP omschreven.

H. Specifieke aandachtspunten

H.3. Laboratoria: Deelnemen Proficiency Testing en Interlaboratorium vergelijkingen

(ISO/IEC 17025 criterium 7.7.1j; intralaboratoriumvergelijkingen)

(ISO/IEC 17025 criterium 7.7.2; ringonderzoeken en interlaboratorium-onderzoeken)

Er zijn regelmatig, maar niet frequent, rondzendingen die door EDQM worden verzorgd. Dit is ingezien en omschreven bij de verrichtingen. Verder zijn er ook inter-laboratorium vergelijkingen met de opdrachtgever in een aantal gevallen uitgevoerd.



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

Detail rapportage teamlid

| | |
|-------------------|--|
| Teamlid: | 5.1.2.e |
| Onderwerp: | Afdeling Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie Immunologie |

Waarnemingen

Gesproken met:

5.1.2.e

Beoordeelde documenten/ verrichtingen:

- GZB-001, Bepaling van de sterkte van Influenza vaccin; SIRD. Versie 21
- GZB-057, Identiteit van difterie- en tetanusantigenen bevattende vaccins; ELISA. Versie 7
- GZB-70, Sterkte van humaan Papilloma virus (HPV) type 6, 11,16, 18 virus like partikels, ELISA. Versie 10
- GZB-193, Sterkte van humaan Papilloma virus (HPV) type 6, 11,16, 18, 31, 33, 45, 52, en 58 virus like partikels, ELISA. Versie 6
- GZB-175, Werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de Rubella component in vaccins, CCID50. Versie 15
- GZB-178, Werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de Mazelen component in vaccins, CCID50. Versie 13
- GZB-179, Werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de Bof component in vaccins, CCID50. Versie 12

Beoordeelde RvA beoordelingselementen

C. Sturing en metingen

C.2. Interne audits

(ISO/IEC 17025 criterium 8.8 (8.8.2 b/c); interne audits)

Voor het programma producten voor Europese vrijgifte wordt jaarlijks een intern audit programma gemaakt.

Alle testen worden minimaal een keer per 4 jaar in een audit opgenomen. Een keer per jaar komen alle normelementen volgens ISO 17025 aan de beurt.

Op 1 oktober 2020 is SOP GZB-059 versie 9 aan een audit onderworpen daarbij werd gekeken naar;



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

goede constatering, afwijkingen, en verbeterpunten.

Tijdens deze audit is geconstateerd dat de standaard die, zoals gebruikelijk, na 6 bepalingen statistisch is berekend, en vervolgens niet na 30 bepalingen opnieuw statistisch geëvalueerd, maar pas na 73 bepalingen. Het nieuw berekende interval is iets kleiner. Als je deze opnieuw berekende grenzen retrospectief bekijkt vallen een aantal punten buiten de 3SD waarde. Er is niet gekeken naar de testen die het betrof met als verklaring dat er minimaal twee testen uitgevoerd worden, per test op twee afzonderlijke monsters; 4 testen in enkelvoud.

In het wekelijkse actie overleg is gesproken over verbeterpunten; er moet een datum toegekend worden aan het berekenen van de grenzen van een standaard en er moet een procedure komen waar dit in vastgelegd wordt. Er wordt nagedacht over de methode van trendbewaking.

Deze actie is opgenomen in het I-task (Systeem voor afwijkingen en verbeter acties) onder nummer 05639.

Hierbij is de 3 O en 5 why methode gevolgd.

C.5. Corrigerende en preventieve maatregelen

(ISO/IEC 17025 criterium 8.5; acties ter behandeling van risico's en verbetermogelijkheden/kansen)

(ISO/IEC 17025 criterium 8.7; corrigerende maatregelen)

Het laboratorium hanteert het I-Task systeem voor afwijkingen en verbeter acties. Onder ander wordt hier de 3 O en 5 why methode toegepast.

C.6. Verbetering

(ISO/IEC 17025 criterium 8.5; acties ter behandeling van risico's en verbetermogelijkheden/kansen)

(ISO/IEC 17025 criterium 8.6.2; feedback klanten)

De afdeling heeft producenten van vaccins als klant die moeten voldoen aan de Europese regelgeving en de eisen zoals opgenomen in de registratie dossiers.

Er is geen specifiek overleg over de methode met de klant, wel worden er reagentia van de klant gebruikt.

D. Personele middelen

D.1. Personele middelen: Beschikbaarheid, contract

(ISO/IEC 17025 criterium 5.6; structurele eisen aan beschikbaarheid leidinggevend en technisch personeel)

(ISO/IEC 17025 criterium 6.1; eisen aan mensen en middelen - algemeen)

D.2. Instructies aan personeel, functiebeschrijvingen

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.2; competentie-vereisten, training, kennis, ervaring, kwalificatie, etc.)

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.4; kenbaar maken taken, verantwoordelijkheden en bevoegdheden)

Per groep van testen zijn een aantal onderzoek medewerkers bevoegd met een wetenschappelijk medewerker als eindverantwoordelijke voor het uitvoeren van de verrichtingen. Voorheen vielen de afdelingen voor bloedproducten en vaccins samen. Nu zijn deze twee afdelingen gescheiden voor zowel analisten als wetenschappelijk medewerkers en is het streven om iedereen op alle testen te kwalificeren van de desbetreffende afdeling.

Er wordt getracht RIVM breed systemen meer in overeenstemming te brengen waar dat mogelijk is.



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

D.3. Functie-eisen voor personeel

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.2; competentie-vereisten, training, kennis, ervaring, kwalificatie, etc.)

Inwerkprogramma van 5.1.2.e gezien. Hij is op 19 oktober 2020 bij het RIVM begonnen. Bij binnenkomst krijgen nieuwe medewerkers een algemene buddy, in zijn geval 5.1.2.e. Mensen worden ingewerkt op de achtergrond van het project, de kwaliteit normen en op bevoegdheid van de testen volgens het programma, meekijken, uitvoeren onder toezicht en zelfstandig uitvoeren. Per test bestaat er een formulier met daarop de competentie vereisten; GZB-F-183B versie 7, testcode 051020 van 5.1.2.e gezien met een datum en paraaf van 5.1.2.e en een handtekening van het afdelingshoofd. Omdat testen vaak lang duren beslaat het inwerktraject een lange periode. Als test werden mensen tussentijds betrokken bij R&D werkzaamheden maar dit behoeft nog optimalisatie.

D.4. Deskundigheid van personeel

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.1; onpartijdig, competent, in overeenstemming met managementsysteem)

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.3; bewerkstelligen competentie)

De meeste medewerkers zijn al gedurende lange tijd werkzaam binnen deze afdeling en inhoudelijk goed bekend met de uit te voeren verrichtingen.

D.5. Kwalificeren van personeel voor werkzaamheden

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.3; bewerkstelligen competentie)

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.5; competenties, toekennen bevoegdheden en registraties)

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.6; bevoegd verklaren)

(ISO/IEC 17025 criterium 7.8.7.1; bevoegd tot opstellen van opinies en interpretaties)

De wetenschappelijk medewerkers beoordelen uitslagen en geven testen vrij.

D.6. Supervisie en monitoring van personeel

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.5d/f; registraties aangaande personeel m.b.t. toezicht en monitoring)

(ISO/IEC 17025 criterium 6.2.5; registraties aangaande personeel)

Alle onderzoekmedewerkers staan onder toezicht van een wetenschappelijk medewerker. De onderzoekmedewerkers zijn ingedeeld per groep testen.

E. Methoden

E.1. Vastgestelde en geschikte methoden

(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.1; selectie en verificatie van methoden)

(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.2 (7.2.2.4); validatie van methoden)

(ISO/IEC 17025 criterium 7.6 (7.6.1); bepaling van de meetonzekerheid)

De methoden die gehanteerd worden zijn zeer uitgebreid en duidelijk beschreven. De methoden worden opgezet aan de hand van Europese eisen en dossier eisen. Biologische reagentia zijn afkomstig van het betreffende bedrijf, of gekocht bij EDQM, NIBSC, ATCC etc. Voor statische analyses wordt het programma 5.1.2.e gebruikt. Daar waar Excel berekeningen gebruikt worden zijn deze gevalideerd.

E.2. Gedocumenteerde methoden

(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.1.2; selectie en verificatie van methoden; actueel)

(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.1.3; selectie en verificatie van methoden; toepassing meest recente methode)

(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.1.4; selectie en verificatie van methoden; passende methode)



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.1.7; selectie en verificatie van methoden; afwijkingen gedocumenteerd)

E.3. Methoden overeengekomen met klant, gepubliceerd

(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.1.4; selectie en verificatie van methoden; passende methode)

GZB-001 Bepaling van de sterkte van Influenza vaccin, SRID; versie 21.

Er worden twee soorten vaccins getest, een trivalent Influenza vaccin met twee A stammen en een B stam en het quadrivalente Influenza vaccin met twee A stammen en twee B stammen.

In de gelen met antiserum worden spiraals gewijs van buiten naar binnen de monsters en controles opgebracht. Na incubatie worden de gelen met Coomassie Briljant blue geleurd en met de GS900 densitometer gescand.

Test 2021-05 (H3N2) uitgevoerd door 5.1.2.e gezien. Voorbeeld van een OOS 20/001, Een Chinees vaccin getest voor de WHO #20198651, Charges T20190720, T20190721 en T20190722. Uitgevoerd door 5.1.2.e. Twee uitslagen voor de B stammen zijn te laag. Er volgt een evaluatie van de testuitvoering, ruwe data, apparatuur, geen onjuiste materialen, kalibraties op tijd uitgevoerd. Omdat het een WHO studie is wordt er een tweede test uitgevoerd door een ander uitvoerder. Evt. wordt contact opgenomen met de fabrikant. Een derde test is uitgevoerd door een andere medewerker. Bij het middelen van de drie testen bleken de uitslagen nog steeds niet te voldoen. Een onafhankelijk tweede laboratorium heeft dezelfde bevindingen gedaan. Alle OOS worden volgens GZB-F-110B verwerkt.

GZB-057 Bepaling van de identiteit van difterie- en tetanus antigenen bevattende vaccins ELISA versie 7.

Na de initiële validatie zijn er geen her-validaties van de test meer uitgevoerd. Deze vinden alleen plaats bij wijzigingen en of aanpassingen van de methode.

Er kunnen meerdere partijen geformuleerd worden uit een bulk. Dier testen worden uitgevoerd per bulk. De houdbaarheid van het coat materiaal is 5 jaar, dit is niet gevalideerd maar wordt aan de hand van de test standaarden gemonitord. Na 5 jaar kan een verlenging gegeven worden waarbij gekeken wordt naar de validiteit van het materiaal. Er worden geen ingangscontroles op de materialen uitgevoerd.

Bij het in gebruik nemen van een nieuwe lot wordt deze wel ingekeurd. De meeste reagentia zijn afkomstig van de fabrikant, in dit geval 5.1.1.c. Ringstudies zijn niet voorhanden daar er geen fabrikanten zijn die dezelfde stammen in hun vaccin hebben. Een controle met de fabrikant wordt als tweedelijnscontrole gebruikt.

Deze methode is een kwalitatieve methode.

Excel sheet 2021 met berekeningen ingezien.

GZB-175 Bepaling van de werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de Rubella component in vaccins; CCID50. Versie 15.

Op 13 januari 2014 is een nieuwe lot anti bof serum in gebruik genomen met code #20040824P dit is een lot afkomstig van 5.1.1.c en ook ingekeurd door 5.1.1.c. Dit serum wordt gebruikt voor drie methodes: SOP 175, SOP 178 en SOP 179. Er is geen validatie plan met vooraf opgestelde criteria wel een validatie rapport. Er wordt tegenwoordig wel met validatie plannen gewerkt.

Test 2021-01 in het labjournaal: Opmerking in het labjournaal; er lijkt CPE te zien dat er anders uitziet dan normaal. De wetenschappelijk medewerker concludeert dat dit een incident lijkt en geen invloed op het resultaat heeft.

Uitslagen worden in een trend overzicht verwerkt.

GZB-175 OOS versie 15; 20/003

EBR nr: 200346 5.1.1.c charge 0001046699. Rubella component voldoet niet aan de eis $\geq 3,2$ log CCID50. GCB-110 beschrijft de werkwijze in dit geval. Plan van her-testen. Resultaat van 9 testen combineren tot een uitslag.



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

GZB-178 Bepaling van de werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de mazelen component in vaccins; CCID50, versie 13

GZB-179 Bepaling van de werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de bof component in vaccins; CCID50, versie 12

Ruwe data van test 2020-11 en 2020-24 gezien, uitgevoerd door 5.1.2.e

GZB-069 Bepaling van de identiteit, sterkte van het 5.1.1.c vaccin, replicatie van het virus in een Vero celcultuur gevolgd door PCR. Versie 12.

In 2006 heeft de eerste vrijgifte van deze test plaatsgevonden.

Het vijf stammen bevattende Rota vaccin 5.1.1.c wordt gekweekt in Vero cellen. Na drie dagen worden de cellen gelyseerd met Triton X100 en vervolgens geanalyseerd met een one step RT PCR per stam. De referentie heeft een gestandaardiseerde waarde goedgekeurd door de EMA.

Voor ieder stam wordt een positieve controle meegenomen in de PCR. De toenemende fluorescentie wordt gemeten en vervolgens geanalyseerd met 5.1.1.c Dit is een Ph. Eur methode waarbij de Ct > 33,5 moet zijn.

Ruwe data van test 2021-01 gezien; labjournaal LM/LB 1084 met als uitvoerder 5.1.2.e

5.1.2.e

Uitslagen worden op papier aangehouden.

Een keer per jaar wordt een rapportage met uitslagen naar het OCABR gestuurd, die analyseresultaten van verschillende producten en producenten onderling vergelijkt.

GZB-70 en GZB-193 Bepaling van de sterkte van humaan Papilloma virus type 6, 11, 16, 18 en (31, 33, 45, 52 en 58) virus like partikels; ELISA.

Een controle kaart van deze test gezien van 25-05-2016 tot en met heden.

De assay controle #0671675 type 6 ligt > 11 keer onder het gemiddelde. Dit is een trendbreuk. Er is een nieuwe controle aangevraagd bij MSD. Deze trendbreuk is beschreven in deviatie rapport 21002, formulier GZB-F-113A.

F. Middelen en voorzieningen

F.2. Kalibratie en herleidbaarheid van meetmiddelen

- (ISO/IEC 17025 criterium 6.4.6; uitrusting - kalibratie)
- (ISO/IEC 17025 criterium 6.4.7; uitrusting - kalibratieprogramma)
- (ISO/IEC 17025 criterium 6.4.10; uitrusting - tussentijdse controles)
- (ISO/IEC 17025 criterium 6.4.11; uitrusting - correctiefactoren)
- (ISO/IEC 17025 criterium 6.4.13e; uitrusting - registraties kalibratie)
- (ISO/IEC 17025 criterium 6.5; metrologische herleidbaarheid)

Alle temperatuur registratie binnen het laboratorium zoals koelkasten, vriezers waar producten, reagentia en standaarden worden opgeslagen worden geregistreerd en bewaakt door het IFIX systeem.

F.3. Blijvende geschiktheid van middelen en voorzieningen

- (ISO/IEC 17025 criterium 6.4.3; uitrusting - onderhoud, transport, opslag, etc.)
- (ISO/IEC 17025 criterium 6.4.8; uitrusting - kalibratiestatus)
- (ISO/IEC 17025 criterium 6.4.9; uitrusting - buiten gebruik gesteld)
- (ISO/IEC 17025 criterium 6.4.12; uitrusting - beveiliging tegen onbedoelde bijstelling)



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

Er zijn twee GS900 densitometers aanwezig op het laboratorium. De densitometer met planonnr 94416 in ruimte A4117 is op 02-02-2011 buiten gebruik gesteld.

De andere densitometer is op 1 september 2020 door 5.1.1.6 gekalibreerd, met als volgende datum 31 augustus 2021.

Na kalibratie wordt de densitometer volgens GZB-026 opnieuw gescand voor hij weer in gebruik genomen wordt.

De uitslagen van dit apparaat zijn niet te herleiden tot SI-eenheden.

G. Primair proces

G.3. Contact/ interactie met de klant tijdens uitvoering van het werk
(ISO/IEC 17025 criterium 7.1.7; samenwerking)

Er is alleen contact met de klant indien er afwijkende resultaten gevonden worden.

G.6. Uitvoering van het werk
(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.1.1; toepassen geschikte methoden)

Alle verrichtingen die uitgevoerd worden in het kader van de Europese vrijgifte worden nauwkeurig uitgevoerd volgens vastgestelde methodes, en gedocumenteerd in labjournaals, Excel sheets, 5.1.1.6 en LIMS. De wijzigingen ten opzichte van de voorgaande versie van de analysevoorschriften worden duidelijk beschreven.

G.7. Controles van het proces en de kwaliteit
(ISO/IEC 17025 criterium 7.7 (7.7.1); kwaliteitscontroles)

Een keer per jaar wordt een rapportage met alle uitslagen naar het OCABR gezonden. Een trendanalyse wordt jaarlijks uitgevoerd met laboratoria die soortgelijke testen uitvoeren.

G.8. Rapportage van de resultaten van het werk
(ISO/IEC 17025 criterium 7.8 (7.8.2, 7.8.6, 7.8.7 en 7.8.8; rapportage van de resultaten)

Als uitslag aan de klant wordt alleen vermeld of het resultaat wel of niet voldoet. Geen rapportage ingezien.

G.9. Beoordeling en review van resultaten, nemen van beslissingen
(ISO/IEC 17025 criterium 7.8.1.1; beoordelen en goedkeuren resultaten)
(ISO/IEC 17025 criterium 7.11.6; berekeningen en overdracht van gegevens)

De onderzoek medewerker legt uitslagen en bevindingen vast in het labjournaal behorende bij de desbetreffende SOP. Ook printuitslagen worden in het labjournaal geplakt. Een tweede testuitvoerder controleert de resultaten. De wetenschappelijk medewerker controleert de resultaten nogmaals en keurt deze goed in LIMS, en kan een certificaat printen.



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

Detail rapportage teamlid

| | |
|-------------------|--|
| Teamlid: | 5.1.2.e |
| Onderwerp: | Productsamenstelling & Farmaceutische Analyses |

Waarnemingen

Beoordeelde verrichtingen van de scope / bekeken documenten

#6 GZB-610v9 Algemene werkwijze voor de bepaling van de identiteit, zuiverheid en het gehalte van substanties; dunne laag chromatografie (DLC).

#7 GZB-619v9 Algemene werkwijze voor de bepaling van de identiteit, zuiverheid en het gehalte van substanties; hoge druk vloeistofchromatografie (HPLC).

#8 GZB-621v9 Algemene werkwijze voor de bepaling van het gehalte van substanties; UV-VIS absorptiespectrofotometrie.

#10 GZB-662v7 Bepaling van de identiteit: Raman spectrofotometrie.

#12 GZB- 762v8 Bepaling van de identiteit en eventuele gehalte; vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (UPLC QTOF MS).

GZB-913v6 Apparatuurbeheer

01 Kwaliteitshandboek GZB ISO9001 versie 3

02 Kwaliteitshandboek GZB ISO17025 versie 4

Ringonderzoeken 2020

Gesprekspartners:

5.1.2.e

Introductie: 5.1.2.e 5.1.2.e heet ons welkom. Deze afdeling heeft 100 medewerkers en 20 gasten. Deze beoordeling geschiedt op afstand via MS Teams in verband met de landelijke beperkingen die gelden door de corona epidemie. De geïnterviewde medewerkers waren deels op de afdeling deels vanuit huis aanwezig bij dit onderzoek. Het RIVM zal te zijner tijd verhuizen naar de Uithof.

C. Sturing en metingen

C.2. Interne audits

(ISO/IEC 17025 criterium 8.8; interne audits)

In 2020 is een interne audit uitgevoerd op verrichting 10. Daarbij werd opgemerkt dat de analytische nauwkeurigheid van de HPLC-QTOF mogelijk af kan hangen van de temperatuur die in het laboratorium heerst. De HPLC runt buiten kantoortijden en dan wordt ook de airconditioning afgeschakeld. Dit kan mogelijk effect hebben op de temperatuur en daarmee op de metingen. De temperatuur is een aantal dagen gevolgd en ook de mogelijke impact op de metingen. Er is geen impact geconstateerd op de HPLC-QTOF metingen naar aanleiding van de temperatuurmonitoring.



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

E. Methoden

E.2. Gedocumenteerde methoden

(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.1; selectie en verificatie van methoden)

Er wordt met drie audits gesproken over de HPLC-QTOF. Studie monsters van opdrachtgever het 5.1.1.3 5.1.1.c worden getoond door de audits. De opdrachtbrief A1880-01 van het 5.1.1.3 wordt ingezien. Wanneer een onbekend poeder binnenkomt wordt dat geregistreerd en ingeschreven in LIMS. Een werkplan dat betrekking had op vijf monsters is ingezien. Test "identiteit MS" wordt aangevraagd en een onderzoeksverslag wordt aangemaakt. "Uitslagbrief A1880_def" is ingezien en daarin is de identiteit [heroïne] en [cocaïne] kwalitatief vastgesteld.

Monsters worden gewogen. Van de monsters wordt een FTIR spectrum gemeten en wordt cocaïne al vastgesteld. Werkprocedure is in OneNote getoond "A1880-1883".

F Middelen en voorzieningen

F. Middelen en voorzieningen

F.1. Beschikbaarheid adequate middelen en voorzieningen

(ISO/IEC 17025 criterium 6.4.4; uitrusting – verificatie dat uitrusting voldoet; voldoen aan eisen)

(ISO/IEC 17025 criterium 6.4.5; uitrusting – verificatie dat uitrusting voldoet; vereiste nauwkeurigheid)

(ISO/IEC 17025 criterium 6.4.13; uitrusting – registraties (identificatie, onderhoud, etc.))

Het onderhoudsrapport "FSR-NLOSBXMB45A_~.pdf" wordt getoond en het onderhoud is op 25 maart 2021 uitgevoerd. Daarna wordt er door het RIVM weer een interne calibratie uitgevoerd omdat het RIVM voor haar kwaliteit niet uit wil gaan van de externe onderhoudspartner. Detector setup, lockspray source setup en calibratie profiel worden opnieuw bepaald. Calibratie rapport 50-1200 14-04-2021 wordt ingezien, 1x per twee maanden vind de calibratie plaats. Elke week vindt een systeem geschiktheidstest plaats. Daarbij wordt een aantal componenten zes keer ingespoten om de herhaalbaarheid en systeemvariatie te bekijken. Document "SST_20210506_02" is ingezien.

F.2 Kalibratie en herleidbaarheid (referentie materialen)

(ISO/IEC 17025 criterium 6.4.6; uitrusting – kalibratie)

(ISO/IEC 17025 criterium 6.5; metrologische herleidbaarheid)

Uit de interne audit van vorig jaar stond nog een DLC meting open waarbij een onjuiste standaard was gebruikt. Het betrof een diergeneesmiddel (bestaande uit drie componenten, waarvan er twee met HPLC gemeten zijn, maar de derde component, i.e. mebezonium iodide, alleen op de DLC). Echter deze laatste meting voldeed niet aan de verwachte uitkomst. De component was in onvoldoende concentratie aanwezig. Achteraf bleek dat de fabrikant een te hoog volume diluent gebruikt had, waardoor op de DLC geen signaal zichtbaar werd van het referentiemateriaal. Daarop heeft de onderzoeker een aanvulling op het werkplan (A1619) geschreven en een extern aangekochte referentie standaard 5.1.1.c gebruikt. Deze standaard met 10x hogere concentratie is succesvol gebruikt en daarmee is dit onderzoek succesvol afgerond.

F.3. Blijvende geschiktheid van middelen en voorzieningen

(ISO/IEC 17025 criterium 6.4.3; uitrusting – onderhoud, transport, opslag, etc.)

(ISO/IEC 17025 criterium 6.4.8; uitrusting – kalibratiestatus)

(ISO/IEC 17025 criterium 6.4.9; uitrusting – buiten gebruik gesteld)

(ISO/IEC 17025 criterium 6.4.12; uitrusting – beveiliging tegen onbedoelde bijstelling)

Audits hebben geen systemen buiten gebruik gemeld.



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

G Voortbrengingsproces

G.5 Monsterneming, behandeling van monsters / objecten

(ISO/IEC 17025 criterium 7.3 (7.3.2); monsterneming)

Door het RvA-onderzoek op afstand uit te voeren was het niet mogelijk om operationele technieken bij te wonen en te zien hoe de onderzoeker zijn werkzaamheden uitvoert.

G.6. Uitvoering van het werk

(ISO/IEC 17025 criterium 7.2.1.1; toepassen geschikte methoden)

Verrichtingen GZB-762v7 bekeken, 5.1.1.c software voor dispersieve raman van 5.1.1.c, met audit trail controle, uitlijning en mogelijkheden om te calibreren remote ingezien. Het RIVM beschikt voor dit systeem over een 785 en 532 nm laser. Een geschikte polystyreen standaard is beschikbaar, golflengte en S/N verhouding worden daarmee bekeken. Een extra standaard is acetoaminophen. Dagelijks worden de controles uitgevoerd. Jaarlijks word door de fabrikant een controle uitgevoerd en halfjaarlijks door het RIVM zelf. De bewerkingen aan de spectra zijn ook herleidbaar door de software. Het afgelopen jaar zijn er geen metingen onder accreditatie uitgevoerd en alleen de auditee is ingewerkt op het raman systeem.

De RvA-vakdeskundige merkt op dat de raman verrichting in een lage frequentie wordt uitgevoerd en bespreekt hoe het RIVM deze competentie kan behouden. De auditee merkt op dat er volgend jaar een studie georganiseerd wordt om viagra-achtige tabletten uit de markt te screenen met NIR en IR en dat daar mogelijk ook raman aan kan worden toegevoegd om de competentie te vergroten.

Het onderhoudsrapport wordt getoond. Periodiek onderhoud is uitgevoerd op 5 maart 2021 door 5.1.1.c en de interne controle volgens GZG-739 is op 31 maart 2021 uitgevoerd. Ook wordt elk jaar gecontroleerd of de monografie PH-EUR 2.2.48 nog gewijzigd is.

G.7. Controles van het proces en de kwaliteit

(ISO/IEC 17025 criterium 7.7; kwaliteitscontroles)

HPLC heeft wel audit-traceability software, identiteiten op de QTOF worden vastgelegd in een Word document. De stoffen worden gescreend tegen een stoffenbibliotheek. De drug standaarden zijn besteld bij LCG / MSD en zijn al sinds 1980 in het bezit van RIVM. De standaarden worden getoond over de jaren. "Cocaïne hervalidatie XIC.pdf" en "Cocaïne hervalidatie MS1MS2.pdf" zijn ingezien. Ook is "template verificatie rapport standaard cocaïne pot 1021.doc" ingezien. Afwijking van 2% op de retentietijd van de UV meting getoond waar 5% is toegestaan. Dit is binnen de grenzen die het RIVM zelf heeft opgesteld.

Een voorbeeld van standaardadditie wordt getoond uit 2018 in document "RP2018_014~.SPL". Dit is om resultaat van het spectrum dat gegenereerd wordt door vergelijking met de stoffen bibliotheek te valideren tegen de werkelijke stof. Wanneer de piek van de toegevoegde stof na standaardadditie toeneemt, is de identiteit met zekerheid vastgesteld. Mocht er echter een schouder verschijnen bij de verdachte piek in het chromatogram, dan moet getwijfeld worden aan de identiteit die de stoffenbibliotheek voorstelt.

G.8 Rapportage van de resultaten van het werk

(ISO/IEC 17025 criterium 7.8; rapportage van de resultaten)

HPLC Onderzoekplan-werkplan A1800 voor HPLC analyse is met auditee besproken. RVG 115284 5.1.1.c_V05.pdf document is besproken. Hier is het protocol van de klant ingezien. De gemeten data



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

zijn verwerkt in excel A180001_003 uniformity CH2020_002 gehalte en onzuiverheden ezetimide en simvastatine. Ook is gekeken naar oplosbaarheid en gehalte. Voor deze testen is gekeken naar de SST analyses, de nauwkeurigheid is bepaald door 10x hetzelfde sample te meten en de herhaalbaarheid te bepalen. Deze metingen zijn uitgevoerd in opdracht van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd, als onderdeel van het Ministerie van Volksgezondheid en daar is vervolgens ook aan gerapporteerd.

H. Specifieke aandachtspunten

H.3. Laboratoria: Deelnemen Proficiency Testing en Interlaboratorium vergelijkingen (ISO/IEC 17025 criterium 7.7.2; ringonderzoeken en interlaboratorium-onderzoeken)

Door het EDQM is een ringstudie rondgestuurd om onzuiverheden in de stof yohimbine te bepalen. Een getekend exemplaar van document "EP2020_004_Yohimbine HCL CRS2.doc" is ingezien. Drie van de vier onzuiverheden konden worden gedetecteerd en de z-waarde was goed en daarmee waren de resultaten van het RIVM voldoende in overeenstemming met de andere laboratoria.

Ook is voor de HPCL-QTOF geparticipeerd in een ringstudie van het EDQM waarbij de identiteit en gehalte van agmatinesulfaat 59/100 mg is aangetoond met een z-score van 0.35. De QTOF valt daarmee ruim binnen de acceptatiegrens.

Daarnaast zal in 2021 nog een HPLC ringstudie uitgevoerd worden. Die kan bij de volgende RvA-beoordeling besproken worden.

Conclusie:

Verschillende verrichtingen met betrekking tot Raman, (HPLC)-QTOF en DLC zijn beoordeeld en in overeenstemming met de ISO 17025 (2017) bevonden. Voor de DLC en raman verrichtingen is opgemerkt dat deze in een lage frequentie voorkomen en de auditor hoopt dat het RIVM een focus heeft op het behoud van deze competenties. Verder is de audit in goede sfeer verlopen en de gevraagde documentatie was snel beschikbaar. Er is vertrouwen in de uitgevoerde onderzoeken en in de competenties van de medewerkers.



Project: L098-C06.1-(2021)
 Locatie: RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI)
 Datum(s) beoordeling: 27-5-2021

BEOORDELINGSPLAN

Instelling: RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming
 Project: L098-C06.1



| | |
|----------------------------|--|
| Instelling: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Productveiligheid |
| Project: | L098-C06.1 |
| Locatie: | BILTHOVEN |
| Soort beoordeling: | Controle beoordeling, remote |
| Scope van accreditatie(s): | Datum voorgestelde scope: 30-04-2021 |
| Datum(s): | 27/05/2021 |
| Beoordelingsteam: | 5.1.2.e |

Accreditatie document(en) (indien geen versie/jaar vermeld is, wordt de vigerende versie gehanteerd):

- EN ISO/IEC 17025; Algemene eisen voor de competentie van test- en kalibratielaboratoria
- De vereisten zoals vastgelegd in de van toepassing zijnde RvA beleidsregels, voorschriften en voorwaarden voor accreditatie

Aanvullende document(en) (indien geen versie/jaar vermeld is, wordt de vigerende versie gehanteerd):

- EN ISO/IEC 17025:
- RvA-T001; Verwijzing naar referentie-methoden op scopes van testlaboratoria
- RvA-T015; Toelichting op de NEN-EN-ISO/IEC 17025
- RvA-T018; Acceptabele herleidbaarheid
- RvA-T025; Scope van testlaboratoria (ISO/IEC 17025)
- RvA-T030; Interlaboratorium Vergelijkingen
- ILAC P10; ILAC Policy on Traceability of Measurement Results

- Bijzonderheden:**
- Dit beoordelingsplan wordt besproken bij de opentingsbijeenkomst en kan aangepast worden indien dit noodzakelijk wordt geacht.
 - U wordt vriendelijk verzocht te zorgen dat de personen die nodig zijn voor het beantwoorden van vragen over de aan de orde zijnde onderwerpen uit het beoordelingsplan aanwezig zijn.
 - De aanwezigheid van vertegenwoordigers van het management tijdens opentings- en slotbijeenkomsten wordt op prijs gesteld.
 - Indien de instelling gebruik wil maken van elektronische hulpmiddelen en presentaties dan wordt u verzocht deze zodanig in te richten dat de beoordeling onbelemmerd doorgang kan vinden (bijvoorbeeld voldoende grote en zichtbare schermen of projecties).
 - In het beoordelingsplan en de rapportage wordt verwezen naar de RvA Beoordelingselementen. Deze zijn als RvA F095-NL/UK gepubliceerd door de RvA en beschikbaar via de website van de RvA.

| Dagplanning | | |
|-------------------------------------|---|---------|
| 27-05-2021 | | |
| Laboratorium onderzoek, remote | | |
| Bilthoven | | |
| Start | Onderwerp | Teamid |
| 9:00 | Opentingsbijeenkomst met management RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming | 5.1.2.e |
| 9:30 | Afdeling Productsamenstelling, verichting steekproef 1 – 12, verichting 10 | |
| 9:30 | Afdeling Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie, steekproef verichting 36-52, verichting 45 | |
| 9:30 | Afdeling Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie, steekproef verichting 19-35, verichting 29 en 34 | |
| 9:30 | Managementsysteem | |
| 12:30 | Teamoverleg en lunch | |
| 13:30 | Vervolgonderzoeken | |
| 15:45 | Teamoverleg, rapportage en voorbereiding afsluitende bijeenkomst | |
| 16:30 | Afsluitende bijeenkomst met Management RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming | |
| Beoordelingsplan versie: 17-05-2021 | | |

Concept scope d.d. 30-04-2021 (C06.1)



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|-----|----------------------|--|-------------------------|---------|
|-----|----------------------|--|-------------------------|---------|

Afdeling Productsamenstelling

| | | | | |
|----|---|--|---|----|
| 1. | Farmaceutische toedieningsvormen | Beoordeling van de uiterlijke kenmerken (kleur, vorm en afmetingen); visuele inspectie | GZB-650 eigen methode | Bi |
| 2. | Tabletten en capsules | Bepaling van de oplosbaarheid en het afgiftepatroon van farmacologisch actieve stoffen; paddle en basket methode | GZB-633 eigen methode Capsules EP-monografie nr. 0016 Tabletten EP-monografie nr. 0478 | |
| 3. | Vloeistoffen | Bepaling van de relatieve dichtheid m.b.v. een digitale dichtheidsmeter; elektro-magnetisch geïnduceerde oscillatie Bereik: 0 - 1,6 g/cm ³ ; 15-30°C | GZB-651 eigen methode | Bi |
| 4. | Waterige oplossingen en toedieningsvormen | Bepaling van de pH | GZB-638 eigen methode | |
| 5. | Farmaceutische substanties en producten | Bepaling van de identiteit ; infrarood absorptie-spectrofotometrie Bereik: 200 - 4000 cm ⁻¹ Kwalitatief (identiteitsonderzoek) | GZB-657 en GZB-658 eigen methode | |
| 6. | | Bepaling van de identiteit, zuiverheid en het gehalte; dunne laag chromatografie (DLC) Kwalitatief (identiteitsonderzoek) en semi-kwantitatief (zuiverheidsonderzoek) | GZB-610 eigen methode | |
| 7. | | Bepaling van de identiteit, zuiverheid en het gehalte; hoge druk vloeistofchromatografie (HPLC) Kwalitatief (identiteitsonderzoek) Kwantitatief (zuiverheidsonderzoek) | GZB-619 eigen methode | |
| 8. | | Bepaling van het gehalte; UV-VIS absorptiespectrofotometrie Kwantitatief (zuiverheidsonderzoek) | GZB-621 eigen methode | |

¹ Indien wordt verwezen naar een codering beginnende met NAW, NAP, EA of IAF dan betreft het een schema opgenomen in de [RvA-BR010 lijst](#). Indien geen datum of versienummer is vermeld betreft de accreditatie de actuele versie van het document of schema.



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|-----|---|--|-------------------------------------|---------|
| 9. | | Bepaling van de identiteit en eventuele gehalte van potentieverhogende componenten; vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (UPLC-QTOF-MS) Kwalitatief (identiteitsonderzoek) Semi-kwantitatief (zuiverheidsonderzoek) | GZB-762 eigen methode | |
| 10. | | Bepaling van de identiteit; Raman-spectrofotometrie Kwalitatief (identiteitsonderzoek) | GZB-662 EP 2.2.48 | |
| 11. | | Bepaling van de identiteit en eventuele gehalte van potentieverhogende componenten inclusief controle op echtheid; NIR Kwalitatief (identiteitsonderzoek) | GZB-654 en GZB-705 eigen methode | |
| 12. | Farmaceutische substanties en producten | Bepaling van de identiteit en eventuele gehalte; vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (UPLC-QTOF MS) Kwalitatief (identiteitsonderzoek) Semi-kwantitatief (zuiverheidsonderzoek) | GZB-762 eigen methode | Bi |
| 13. | Sigaretten | Bepaling van het totale en het nicotine vrije droge rookcondensaat (NFDPM); gravimetrie | GZB-745 ISO 4387 | |
| 14. | Shag | Bepaling van het totale en het nicotine vrije droge rookcondensaat (NFDPM); gravimetrie | GZB-746 ISO 15592-3 | |
| 15. | Sigaretten en shag | Bepaling van het gehalte nicotine in rookcondensaat; GC/FID | GZB-747 ISO 10315 | |
| 16. | | Bepaling van het gehalte water in rookcondensaat; GC-TCD | GZB-748 ISO 10362-1 | |
| 17. | | Bepaling van koolmonoxide in tabaksrook; NDIR | GZB-749 ISO 8454 | |
| 18. | Etiketten van tabaksproducten | Bepaling van de afmetingen m.b.v. schuifmaat en de tekstweergave; visuele methode | GZB-757 tabakswet | |

Afdeling Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie

| | | | | |
|-----|--------------------------|--|--------------------------|----|
| 19. | Immunologische producten | Bepaling van de sterkte van influenza vaccin; SRID | GZB-001 eigen methode | Bi |
|-----|--------------------------|--|--------------------------|----|



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|-----|--------------------------|--|--------------------------|---------|
| 20. | | Bepaling van de zuiverheid van influenza (subunit) bulken; SDS-PAGE met Coomassie-kleuring | GZB-025 eigen methode | |
| 21. | | Bepaling van de werkzaamheid van de difteriecomponent in DTP-vaccins; de Verocel test | GZB-033 eigen methode | |
| 22. | | Bepaling van de werkzaamheid van tetanuscomponent in tetanusvaccin en DTP-vaccin; Toxine Binding Inhibitie (ToBI) test | GZB-031 eigen methode | |
| 23. | Immunologische producten | Bepaling van de werkzaamheid en identiteit van de varicella component in vaccins; plaque assay in MRC-5 celculturen | GZB-059 eigen methode | Bi |
| 24. | | Bepaling van de identiteit van polysacchariden in het pneumococcenvaccin; nefelometrie | GZB-045 eigen methode | |
| 25. | | Bepaling van de sterkte van geïnactiveerd poliovaccin; ELISA | GZB-046 eigen methode | |
| 26. | | Bepaling van de identiteit van hepatitis B oppervlakte antigeen (HBsAg) in purified form III; SDS-PAGE en zilverkleuring | GZB-053 eigen methode | |
| 27. | | Bepaling van de zuiverheid van hepatitis B oppervlakte antigeen (HBsAg) in purified form III; SDS-PAGE en Western Blot | GZB-054 eigen methode | |
| 28. | | Bepaling van de sterkte van het hepatitis B vaccin; ELISA | GZB-065 eigen methode | |
| 29. | | Bepaling van de identiteit van difterie- en tetanusantigenen bevattende vaccins; ELISA | GZB-057 eigen methode | |
| 30. | | Bepaling van de werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de rubella component in vaccins; CCID50 | GZB-175 eigen methode | |



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|-----|---|---|--|---------|
| 31. | | Bepaling van de sterkte van humaan papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 virus-like partikels; ELISA | GZB-070 eigen methode GZB-193 eigen methode | |
| 32. | | Bepaling van de zuiverheid en het percentage intact L1-protein in monovalente bulken van het humaan papillomavirus vaccin; SDS-PAGE met Coomassiekleuring Kwantitatief | GZB-174 eigen methode | |
| 33. | Immunologische producten | Bepaling van de identiteit en sterkte van het rotavirus vaccin; replicatie van het virus in een Verocelcultuur gevolgd door PCR | GZB-069 eigen methode | Bi |
| 34. | | Bepaling van de werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de mazelen component in vaccins; CCID50 | GZB-178 eigen methode | |
| 35. | | Bepaling van de werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de bofcomponent in vaccins; CCID50 | GZB-179 eigen methode | |
| 36. | Immunologische producten, houdbare bloedproducten | Visuele inspectie en bepaling van de oplostijd | GZB-012 eigen methode | |
| 37. | | Bepaling van bacteriële endotoxinen in het influenza vaccin en pneumococcon vaccin; kinetische Turbidimetrische Bacterial Endotoxins Test (BET) | GZB-014 EP monografie 2.6.14 | |
| 38. | Houdbare bloedproducten | Bepaling van de molecuulgrootteverdeling van albumine en immunoglobuline preparaten; GF-HPLC | GZB-024 EP monografie 255, 338, 918, 2788 | |
| 39. | | Bepaling van de eiwitsamenstelling van immunoglobuline monsters; elektroforese | GZB-026 EP monografie 338, 918, 2788 | |
| 40. | | Bepaling van het gehalte van factor IX; eenstapsstollingsbepaling | GZB-035 EP-monografie 2.7.11 | |
| 41. | | Bepaling van de aanwezigheid van trombine in Protrombine Complex Concentraten; fibrinogeenstoltest | GZB-013 EP monografie 554 | |



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|----------------|-------------------------|--|---|---------|
| 42. | | Bepaling van de afwezigheid van geactiveerde stollingsfactoren in PCC- en factor IX preparaten; NAPTT test | GZB-016 EP nr. 2.6.22 | |
| 43. | | Bepaling van het gehalte van anti rhesus-D immunoglobuline in immunoglobuline preparaten; ELISA | GZB-056 EP nr. 2.7.13 | |
| 44. | Houdbare bloedproducten | Bepaling van het eiwitgehalte van immunoglobulinepreparaten; A280nm | GZB-062 eigen methode | Bi |
| 45. | | Bepaling van de prekallikreïne activator (PKA) activiteit in albumine producten; chromogeen substraat bepaling | GZB-044 EP monografie 2.6.15 | |
| 46. | | Bepaling van het gehalte van hepatitis A immunoglobuline in immunoglobuline preparaten; ELISA | GZB-032 eigen methode | |
| 47. | | Bepaling van het gehalte van tetanus immunoglobuline in immunoglobuline preparaten; ELISA | GZB-047 eigen methode | |
| 48. | | Bepaling van het gehalte van hepatitis B immunoglobuline in immunoglobuline preparaten; ELISA | GZB-177 eigen methode | |
| 49. | | Bepaling van HBsAg in plasmapools; ELISA | GZB-183 eigen methode | |
| 50. | | Bepaling van Anti-HIV 1/2 in plasmapools; ELISA | GZB-184 eigen methode | |
| 51. | | Bepaling van anti-A, anti-B en anti-D antilichamen in immunoglobuline preparaten; directe hemagglutinatiemethode | GZB-190 EP monografie 2.6.20, 2.6.26 | |
| 52. | | Bepaling van hepatitis C RNA in plasmapools; PCR | GZB-011 EP monografie 2.6.21 | |



| | |
|-----------------------|--|
| Project: | L098-C06.1-(2021) |
| Locatie: | RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (RI) |
| Datum(s) beoordeling: | 27-5-2021 |

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|-------------------------|---|---|---|---------|
| Flexibele scope* | | | | |
| 53. | Farmaceutische producten | Analytisch-chemisch/farmaceutisch/ biochemisch onderzoek in het kader van de Geneesmiddelenwet en de Diergeneesmiddelenwet m.b.v. de volgende technieken; DLC LC MS HPLC Raman NIR UV/VIS/IR Potentiometrie/pH Oplosbaarheid en afgiftepatroon Bepaling van: -dichtheid -oplosbaarheids-onderzoek -pH metingen -elektroforese -immunochemie -LAL-test | GZB-618 onderzoeksmethoden zoals opgenomen in vigerende edities van farmacopeeën (EP, BP, USP, JP) registratiedossiers van humane en veterinaire geneesmiddelen (afhankelijk van opdracht en vraagstelling) | Bi |
| 54. | Immunologische producten en houdbare bloedproducten | Onderzoek ten behoeve van de wettelijke kwaliteitscontrole en partijgewijze vrijgifte (inclusief de ontwikkeling en validatie van bijbehorende analysemethoden) | GZB-108 biologische, biochemische en analytisch chemische methoden | Bi |

*Bij het laboratorium is een actuele lijst beschikbaar waarop alle onder de flexibele scope uitgevoerde testen vermeld staan.

RAAD VOOR ACCREDITATIE

Rapport Deel A

voor

**RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming
Productsamenstelling, Biologische geneesmiddelen,
screening en innovatie**

Registratienummer: L098

Accreditatienorm: 17025T

Datum actualisatie: **15-06-2021**

Inhoud

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | KENMERKEN VAN DE ORGANISATIE..... | 3 |
| 1.1 | ADMINISTRATIEVE GEGEVENS | 3 |
| 1.2 | SLEUTELFUNCTIONARISSEN..... | 4 |
| 1.3 | AANTAL PERSONEELSLEDEN BETROKKEN BIJ DE GEACCREDITEERDE ACTIVITEITEN | 4 |
| 1.4 | LOCATIES | 4 |
| 1.5 | GERELATEERDE ORGANISATIES | 5 |
| 1.6 | UITBESTEDING | 5 |
| 1.7 | WERKTERREIN: OMVANG ACTIVITEITEN | 5 |
| 1.8 | LANDEN ZONDER LOCATIE, MET ACTIVITEITEN | 6 |
| 1.9 | OVERIGE INFORMATIE | 7 |
| 2 | ACCREDITATIE GERELATEERDE INFORMATIE..... | 8 |
| 2.1 | HISTORIE SCOPEWIJZIGINGEN IN LAATSTE 4 JAAR | 8 |
| 2.2 | HISTORIE BEOORDELINGEN IN LAATSTE 4 JAAR | 8 |
| 2.3 | ONDERDELEN VAN DE SCOPE BEOORDEELD IN LAATSTE 4 JAAR | 8 |
| 2.4 | ELEMENTEN BEOORDEELD IN LAATSTE 4 JAAR (BIJ REGULIERE BEOORDELINGEN) | 9 |
| 2.5 | LOCATIES MET KERNACTIVITEITEN BEOORDEELD IN LAATSTE 4 JAAR | 10 |
| 2.6 | EFFECTIVITEIT VAN HET MANagementsYSTEEM IN LAATSTE 2 JAAR | 11 |
| 2.7 | OVERIGE INFORMATIE GERELATEERD AAN DE INSTELLING IN LAATSTE 2 JAAR | 11 |
| 3 | BEOORDELINGSPROGRAMMA | 12 |
| | BIJLAGE 1: ORGANISATIESCHEMA | 13 |
| | BIJLAGE 2: OVERZICHT VAN PLANNING EN REALISATIE VAN DE HUIDIGE ACCREDITATIEPERIODE..... | 2 |
| | BIJLAGE 8: OVERZICHT GEACCREDITEERDE VERRICHTINGEN ZOALS GECOMMUNICEERD AAN OPDRACHTGEVER (ALLEEN VOOR ACCREDITATIE ONDER ISO/IEC 17025)..... | 21 |

1 Kenmerken van de organisatie

De informatie vermeld in dit hoofdstuk is afkomstig van de instelling. De juistheid en volledigheid ervan zijn dan ook de verantwoordelijkheid van het management van de instelling.

1.1 Administratieve gegevens

| | |
|---|--|
| Naam organisatie ¹⁾ | : RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming |
| Divisie / Afdeling | : Sector V&Z / Centrum Gezondheidsbescherming (GZB)/ afdelingen Productsamenstelling (PRS) en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (BSI) |
| Handelsnaam | : |
| Naam moederorganisatie (indien van toepassing) | : |
| Rechtsvorm | : Onderzoeksinstituut overheid (Ministerie VWS) |
| Registratienummer KvK | : KvK: 30276683 |
| Postadres hoofdkantoor | : Postbus 1 (Interne postbak 12) |
| Postcode | : 3720 BA |
| Plaats | : BILTHOVEN |
| Land | : Nederland |
| Bezoekadres hoofdkantoor ²⁾ | : Antonie v Leeuwenhoekln 9 |
| Postcode | : 3721 MA |
| Plaats en land | : BILTHOVEN |
| Telefoon (algemeen) | : +31 (0)30 2742980 |
| Fax | : - |
| URL website | : www.rivm.nl |
| E-mail (algemeen) | : 5.1.2.e @rivm.nl |
| Naam contactpersoon | : 5.1.2.e |
| Telefoon contactpersoon | : 5.1.2.e |
| E-mail contactpersoon | : 5.1.2.e @rivm.nl |
| Registratienummers van andere RvA-accreditaties (indien van toepassing) | : M022 en M288 (ISO15189) L153, L224 en L421 |

1) Toon de structuur in een organisatieschema (bijlage 1 van dit rapport).

2) Informatie over vestigingen wordt vermeld in tabellen 1.4.1 en 1.4.2.

1.2 Sleutelfunctionarissen

| Naam (inclusief voorletters en titel) | Functie |
|---------------------------------------|---------|
| 5.1.2.e | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Bedoeld worden de personen in een managementpositie en personen met een specifieke of unieke deskundigheid die essentieel is voor de accreditatie.

1.3 Aantal personeelsleden betrokken bij de geaccrediteerde activiteiten

| | Eigen personeel | Anders |
|------------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Management + ondersteunende staf : | 2 personen, 1,8 fte | _____ personen, _____ fte |
| Technisch personeel : | 24 personen, 22,14 fte | _____ personen, _____ fte |
| Administratief personeel : | 1 personen, 0,8 fte | _____ personen, _____ fte |
| Overig : | 0 personen, 0 fte | _____ personen, _____ fte |

| BSI | Eigen personeel | Anders |
|------------------------------------|-----------------------|-------------------|
| Management + ondersteunende staf : | 1 personen, 1,0 fte | 0 personen, 0 fte |
| Technisch personeel : | 13 personen, 11,3 fte | 0 personen, 0 fte |
| Administratief personeel : | 1 personen, 0,7 fte | 0 personen, 0 fte |
| Overig : | 0 personen, 0 fte | 0 personen, 0 fte |

1.4 Locaties

1.4.1 Locaties met kernactiviteiten

| Naam en volledige adres (straat, plaatsnaam en eventueel land) van de locatie | a. Specificeer de activiteiten op de locatie. b. Welke delen van de scope (hoofdgebieden) betreft dit? c. Aantal personen dat betrokken is bij de activiteiten? d. Wordt "remote personnel" dat kernactiviteiten uitvoert gemanaged vanuit deze locatie? Indien ja, vermeld aantal en activiteiten. e. Kan deze locatie op afstand vanuit het hoofdkantoor door de RvA worden beoordeeld? |
|---|---|
| 1. Hoofdkantoor (zie tabel 1.1 van het deel A rapport voor het volledige adres) | a. b. c. d. |

Voeg indien noodzakelijk nieuwe rijen toe.

Zie RvA-BR003 voor de definities van kernactiviteiten.

In het geval van vestigingen buiten Nederland is de *Cross Frontier Policy* van toepassing (RvA-BR007).

1.4.2 Locaties met andere (niet kern)activiteiten

| Naam en volledige adres (straat, plaatsnaam en eventueel land) van de locatie | a. Specificeer de activiteiten op de locatie. b. Welke delen van de scope (hoofdgebieden) betreft dit? c. Aantal personen dat betrokken is bij de activiteiten? d. Kan deze locatie op afstand vanuit het hoofdkantoor door de RvA worden beoordeeld? |
|---|---|
| 1. N.v.t. | a. b. c. d. |

Voeg indien noodzakelijk nieuwe rijen toe.

1.4.3 Virtuele locatie (zie RvA-BR003 voor de definitie van virtuele locatie)

| Onderdeel van de scope (hoofdgebied) | Activiteiten uitgevoerd vanuit de virtuele locatie en aantal betrokken personeelsleden |
|--------------------------------------|---|
| N.v.t. | |

1.5 Gerelateerde organisaties

| Naam en vestigingsplaats | Aard van de relatie en activiteiten van deze organisatie |
|---|--|
| Ministerie van VWS | Eigenaar |
| Overige geaccrediteerde labs van het RIVM: | M022: GZB-BSI M288: MM L153: VLH L224: MIL L421: Z&O |

Gerelateerde organisaties zijn organisaties die aan uw organisatie zijn gerelateerd door gedeeld eigenaarschap, gedeelde naam, samenwerkingsovereenkomsten of gedeeld management.

1.6 Uitbesteding

| Activiteiten die in kader van geaccrediteerde scope structureel worden uitbesteed | Naam en vestigingsplaats uitvoerende organisatie (indien van toepassing vermelden accreditatie) |
|---|--|
| N.v.t. | |

1.7 Werkterrein: Omvang activiteiten

| Onderdeel van de scope (hoofdgebied) | Indicatie voor omvang (aantal rapporten, inspecties, etc. per jaar, marktaandeel, aantal certificaathouders) |
|---|---|
| PRS scope | 70 rapporten per jaar en 400 monsters per jaar |
| EV (BSI) scope | Ca. 1100 monsters |

1.8 Landen zonder locatie, met activiteiten

| Land | a. Welke activiteiten worden in dit land uitgevoerd onder de RvA accreditatie? b. Welke onderdelen van de scope (hoofdgebieden) betreffen deze activiteiten? c. Specificeer het aantal personen dat deze activiteiten uitvoert. d. Vanuit welke locatie genoemd in tabel 1.4.1 worden deze activiteiten gemanaged? |
|-----------|---|
| 1. N.v.t. | a. _____ b. _____ c. _____ d. _____ |

In het geval van activiteiten buiten Nederland is de *Cross Frontier Policy* (RvA-BR007) van toepassing.

1.9 Overige informatie

Door de Overheid aangemeld voor het uitvoeren van conformiteitsbeoordelingen in het kader van Europese regelgeving (specificeer activiteit en aanmeldende autoriteit):

PRS: Official Medicines Control Laboratory (OMCL) gecoördineerd door European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM & Health Care)

BSI: Official Medicines Control Laboratory (OMCL) gecoördineerd door European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM & Health Care)

Door de Overheid aangewezen voor het uitvoeren van conformiteitsbeoordelingen in het kader van nationale regelgeving (specificeer activiteit en aanwijzende autoriteit):

BSI: RIVM is door de minister aangewezen als competente autoriteit voor de vrijgave van vaccins en bloedproducten

Overige erkenningen door de overheid in het kader van nationale of Europese regelgeving:

Nee

Uitvoering van conformiteitsbeoordelingen die bij wet onder accreditatie moeten worden uitgevoerd (specificeer activiteit en ministerie):

Nee

Erkenningen van andere aard (specificeer activiteit en erkennende instantie):

ISO 9001, ISO 14001 (Dekra)

Geaccrediteerd door een andere accreditatie-instelling (specificeer AB en scope):

N.v.t.

Is accreditatie van de instelling ooit ingetrokken of geweigerd? (indien ja, specificeer):

Nee

Welke activiteiten voert de instelling uit naast de geaccrediteerde activiteiten?

Adviseren en ondersteunen van beleid (VWS/GMT) en toezicht (IGJ): uitvoeren van onafhankelijk onderzoek zowel op het gebied van de humane geneesmiddelen als op het gebied van de medische technologie.

- Bureau onderzoek voor de gehele nationale geneesmiddelenketen. Deze geneesmiddelenketen bestaat uit 7 Nederlandse overheidspartijen: VWS/GMT, CCMO, CBG, IGZ, CIBG, Lareb en RIVM.

- Deelname aan verschillende (inter)nationale gremia (zoals EDQM en EMA-werkgroepen) en normcommissies. Bijdragen aan het formuleren van referentiedocumenten en standaarden voor de kwaliteit van humane geneesmiddelen en aan het opstellen van normdocumenten voor medische hulpmiddelen.

- Verkennend onderzoek: gericht op nieuwe probleemgebieden en nieuwe technieken op het terrein van de humane geneesmiddelen en op het gebied van medische technologie. Dit verkennend onderzoek vindt met name plaats binnen het Strategisch Programma RIVM (SPR).

Heeft de instelling een contract met de RvA voor het gebruik van het IAF-MLA beeldmerk (indien ja, geef datum van contract)?

Nee

Heeft de RvA toestemming verleend aan de instelling voor het gebruik van het ILAC-MRA beeldmerk?

Nee

2 Accreditatie gerelateerde informatie

In dit hoofdstuk worden de resultaten van het accreditatieproces en de accreditatie-beoordelingen uit het verleden samengevat. De RvA is verantwoordelijk voor de juistheid en compleetheid van de informatie.

2.1 Historie scopewijzigingen in laatste 4 jaar

| Datum scopewijziging | RvA project code | Wijziging(en) |
|----------------------|------------------|---|
| Februari 1994 | L131-B01 (PRS) | Initiële scope |
| Augustus 1996 | L098-B01 (PRV) | Initiële scope |
| Feb. 2016 | L098-H05/T04 | Uitbreiding T04 bij Productveiligheid (HCV in RNA): 1test |
| 24-10-2018 | L098-C05.2 | Intrekking verrichting 2, 7 en 59. Aanpassingen verrichting 20, 32, 40 en 58. Aanpassen van afdeling productveiligheid naar Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie |
| 18-06-2020 | L098-H06 | Intrekken verrichting 37, 48-49. Invoegen verrichting 10 vanuit flexibele scope. Verwijderen conform/gelijkwaardig aan, locatieomschrijving aangepast van A naar Bi, aanpassen omschrijvingen verrichting 5-20 en 23 – 54 (scopeharmonisatie) Aanpassen intern referentienummer 54 en 55 (EP monografie) Implementatie ISO 17025:2017 |
| 23-06-2021 | L098-C06.1 | Intrekken verrichting 26, 43, 46 – 48 en flexibele scope. |

2.2 Historie beoordelingen in laatste 4 jaar

| Project | Maand / jaar uitvoering | Naam 5.1.2.e | Aantal afwijkingen (cat. A / cat. B) | Bijzonderheden |
|-----------------|-------------------------|--------------|--------------------------------------|--|
| Initieel | | | | |
| L098-C05.1 | December 2016 | 5.1.2.e | 2B | Toekenning minder intensief beoordelingsregime |
| L098-C05.2 | Juni 2018 | 5.1.2.e | 1B | |
| L098-H06 | Januari 2020 | 5.1.2.e | 2B en 1(B) | |
| L098-C06.1 | Mei 2021 | 5.1.2.e | 0B | |

2.3 Onderdelen van de scope beoordeeld in laatste 4 jaar

| Onderdeel van de scope (hoofdgebied) | 2016 | 2018 | 2020 | 2021 |
|--------------------------------------|------|------|------|------|
| Zie bijlage 2 | | | | |

1=verificatie documenten en registraties tijdens kantoorbezoek; 2=observatie uitvoering activiteiten tijdens kantoorbezoek; 3= op locatie observeren van uitvoering; 4=beoordeling documenten; 5=anders

Voor details betreffende de beoordeelde onderdelen van de scope in de huidige accreditatieperiode wordt verwezen naar Bijlage 2: Overzicht van planning en realisatie van de huidige accreditatieperiode.

2.4 Elementen beoordeeld in laatste 4 jaar (bij reguliere beoordelingen)

Vermeld ook de aantallen afwijkingen gevonden per element.

| RvA Beoordelingselementen | 2016 C05.1 | 2018 C05.2 | 2020 H06 | 2021 C06.1 |
|---|---------------|---------------|-------------|---------------|
| A. Organisatie | | | | |
| A.1 Juridische entiteit | | | J | |
| A.2 Regelingen inzake aansprakelijkheid | | | | |
| A.3 Financieel beheer | | | | |
| A.4 Gedocumenteerde organisatiestructuur | | J | J | |
| A.5 Verantwoordelijkheden en bevoegdheden | J | | J | |
| A.6 Managementsysteem | J | J | J | J |
| A.7 Werkterrein bepaald | J | J | J | J |
| A.8 Voldoen aan RvA regels en voorwaarden | J | J | J | J |
| B. Onafhankelijkheid, Onpartijdigheid, integriteit | J | | | |
| B.1 Vrijwaring van druk | | J | J | |
| B.2 Beheersing conflicterende activiteiten/belangen | J | | J | |
| B.3 Onpartijdigheid en integriteit | | | J | |
| B.4 Vertrouwelijkheid | | | J | |
| B.5 Beroepsmogelijkheid | | | | |
| B.6 Verwijzen naar en claimen van accreditatie | | J | J | J |
| C. Sturing en metingen | | | | |
| C.1 Beleid en doelstellingen | | J | J | J |
| C.2 Interne audits | | J | B | J |
| C.3 Directiebeoordeling | J | J | J | J |
| C.4 Behandeling klachten en afwijkingen | J | J | J | |
| C.5 Corrigerende en preventieve maatregelen | | J | J | J |
| C.6 Verbetering | J | J | J | J |
| D. Personeel | J | | | |
| D.1 Personele middelen: Beschikbaarheid, contract | | J | J | J |
| D.2 Instructies aan personeel, functiebeschrijvingen | | | J | J |
| D.3 Functie-eisen voor personeel | | J | J | J |
| D.4 Deskundigheid van personeel | J | J | J | J |
| D.5 Kwalificeren van personeel voor werkzaamheden | J | J | J | J |
| D.6 Supervisie en monitoring van personeel | J | | J | J |
| D.7 Registraties aangaande personeel | J | | | J |
| E. Methoden | | | | |
| E.1 Vastgestelde en geschikte methoden | | J | J | J |
| E.2 Gedocumenteerde methoden | J | J | J | J |
| E.3 Methoden overeengekomen met klant, gepubliceerd | J | J | J | J |
| F. Middelen en voorzieningen | J | | | |
| F.1 Beschikbaarheid adequate middelen en voorzieningen | | J | J | J |
| F.2 Kalibratie en herleidbaarheid van meetmiddelen | J | J | J | J |
| F.3 Blijvende geschiktheid van middelen en voorzieningen | J | J | J | J |
| F.4 Geautomatiseerde systemen | J | | (B) | |
| F.5 Inkoop, aanschaf van middelen | | J | J | J |
| F.6 Uitbesteding van activiteiten | | J | J | J |
| G. Processen | | | | |
| G.1 Opdrachtverwerving | | | | |
| G.2 Beoordeling van contracten en opdrachten | | | J | |

| RvA Beoordelingselementen | 2016 C05.1 | 2018 C05.2 | 2020 H06 | 2021 C06.1 |
|---|---------------|---------------|-------------|---------------|
| G.3 Contact / interactie met de klant tijdens uitvoering van het werk | | J | | J |
| G.4 Voorbereiding en planning van de uitvoering | | | | |
| G.5 Monsterneming, behandeling van monsters / objecten | | J | J | |
| G.6 Uitvoering van het werk | J | J | J | J |
| G.7 Controles van het proces en de kwaliteit | J | 1B | J | J |
| G.8 Rapportage van de resultaten van het werk | J | J | J | J |
| G.9 Beoordeling en review van resultaten, nemen van beslissingen | J | J | B | J |
| G.10 Registraties inzake het proces | J | J | J | |
| H. Specifieke onderwerpen certificatie | J | | | |
| H.1 Certificatie: Publiceren van informatie | | | | |
| H.2 Certificatie: Gebruik van (eigen) merken en logo's | | | | |
| H.3 Laboratoria: Deelnemen Proficiency Testing en Interlaboratorium vergelijkingen | | J | J | J |
| H.4 Laboratoria: Vaststellen meetonzekerheden | J | J | J | |
| H.5 Medische laboratoria: Te verlenen adviesdiensten en professionele interactie | J | | | |
| H.6 Inspectie-instellingen: Samenwerking met collegae en deelname in normalisatie | | | | |
| H.7 Aangewezen instanties (NoBo): deelnemen aan NoBo overleg | | | | |
| H.8 Aangewezen instanties (NoBo): informatie verstrekken aan aanwijzende autoriteit | | | | |
| H.9 Beoordelingen tbv aanwijzing SZW: aanvullende specifieke eisen uit WDAT's | | | | |
| H.10 EMAS Verificateurs: informatieverstrekking aan Accreditatie Instelling | | | | |

2.5 Locaties met kernactiviteiten beoordeeld in laatste 4 jaar

| Kritieke locatie (zie tabel 1.4.1) | 2016 | 2018 | 2020 | 2021 |
|------------------------------------|-------|-------|-------|------|
| Bilthoven | A1,A2 | A1,A2 | A1,A2 | A5 |

A = beoordeeld op locatie door RvA team door middel van:
A1=verificatie documenten en registraties tijdens kantoorbezoek; A2=observatie uitvoering activiteiten tijdens kantoorbezoek; A3=op locatie observeren van uitvoering; A4=beoordeling documenten; A5=anders= remote vanwege Covid-19
B = beoordeeld door RvA team op afstand vanuit hoofdkantoor.
C = beoordeeld door RvA team in samenwerking met lokale AB
D = Uitbesteed aan lokale AB
E = anders, specificeer

Voor details betreffende de beoordeelde locaties in de huidige accreditatieperiode wordt verwezen naar Bijlage 2: Overzicht van planning en realisatie van de huidige accreditatieperiode.

2.6 Effectiviteit van het managementsysteem in laatste 2 jaar

Geef kwalitatieve beschrijving deze onderwerpen.

| Onderwerp | Januari 2020 | Mei 2021 |
|---|---|---|
| Interne audits | Via een nieuwe systematiek worden de normelementen jaarlijks en de verrichtingen vierjaarlijks geaudit (2 verrichtingen tweejaarlijks). | Nieuw is de Review audits en corrigerende maatregelen. De getoonde auditverslagen bevatten voldoende diepgang. |
| Management review | Combi review voor ISO/IEC 17025 en de ISO 15189. De te beoordelen elementen worden behandeld. De onderwerpen worden met voldoende diepgang behandeld en er wordt een eindbeoordeling/ conclusie gegeven. Doelstellingen worden geëvalueerd en nieuwe doelstellingen worden vastgesteld. | Uit de analyse van de verschillende hoofdstukken worden, indien nodig verbeteringen/acties afgesproken. Het betreft 14 acties. De acties uit het vorige review zijn geëvalueerd. |
| Corrigerende en preventieve maatregelen | De corrigerende maatregelen waren allen nog in behandeling, er waren geen recent afgeronde corrigerende maatregelen voor handen. Voor de resultaten van één interne audit had tijdigere en passendere maatregelen kunnen volgen (NC). | In de review is een trendanalyse opgenomen. 46 % van de meldingen heeft "mens" als oorzaak. Hier zijn acties opgezet om het kwaliteitsbewustzijn te verhogen. Technische verbeteringen iTask lopen nog. |
| Deelname in vergelijkende onderzoeken | Voor de verrichtingen worden minimaal eens in de vierjaar aan een ringonderzoek of aan een vergelijkend onderzoek deelgenomen. De resultaten zijn goed. | Deelname aan EDQM rondzendingen en bilateraal vergelijk met fabrikanten. Voor diverse testen zijn controlematerialen van EDQM beschikbaar. |

2.7 Overige informatie gerelateerd aan de instelling in laatste 2 jaar

| Onderwerp | 2020 | 2021 |
|---|------|------|
| Door de RvA ontvangen meldingen over de instelling | Nee | Nee |
| Schorsing van (deel van de) accreditatie door RvA | Nee | Nee |
| Overleg met de directie naar aanleiding van een beoordeling | Nee | Nee |
| Rapporten inzake aanwijzing door de overheid | Nee | Nee |

3 Beoordelingsprogramma

Op basis van de informatie uit voorgaande hoofdstukken is het volgende beoordelingsprogramma voor de huidige accreditatieperiode vastgesteld. Hiermee is invulling gegeven aan het beleid zoals vastgelegd in RvA-BR005. Voor SZW-beoordelingen is RvA-R020 van toepassing.

| Maand en jaar | Aard en inhoud van de beoordeling(en) |
|----------------|---|
| Mei 2021 | Controlebeoordeling L098-C06.1 Werkgebieden: Farmacie Immunologie Bloedproducten |
| September 2022 | Controlebeoordeling L098-C06.2 Werkgebieden: Tabak Farmacie Immunologie Bloedproducten |
| December 2023 | Herbeoordeling L098-H07 Alle werkgebieden |

| |
|------------------------------------|
| Doorgehaald = uitgevoerd onderzoek |
|------------------------------------|

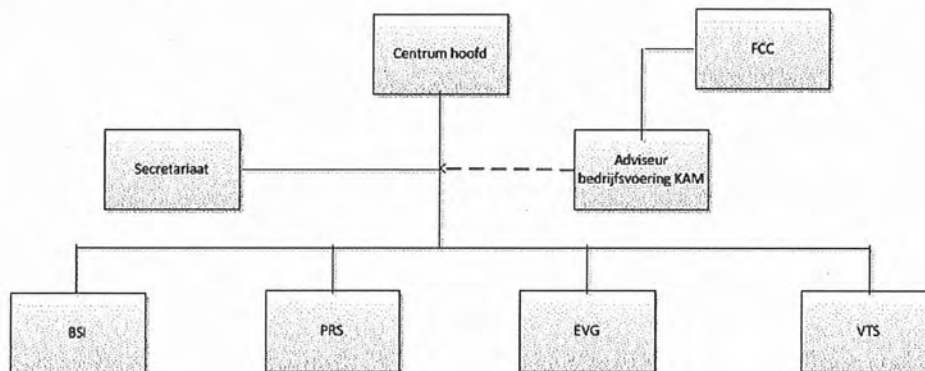
Voor details over het beoordelingsprogramma voor de huidige accreditatieperiode wordt verwezen naar Bijlage 2: Overzicht van planning en realisatie van de huidige accreditatieperiode.

Bovenstaand programma is vastgesteld als onderdeel van de besluitvorming door de RvA na een beoordeling (controle of herbeoordeling) en kan worden gewijzigd door de RvA, bijvoorbeeld in het geval van een wijziging van de scope of ontvangst van klachten over de instelling.

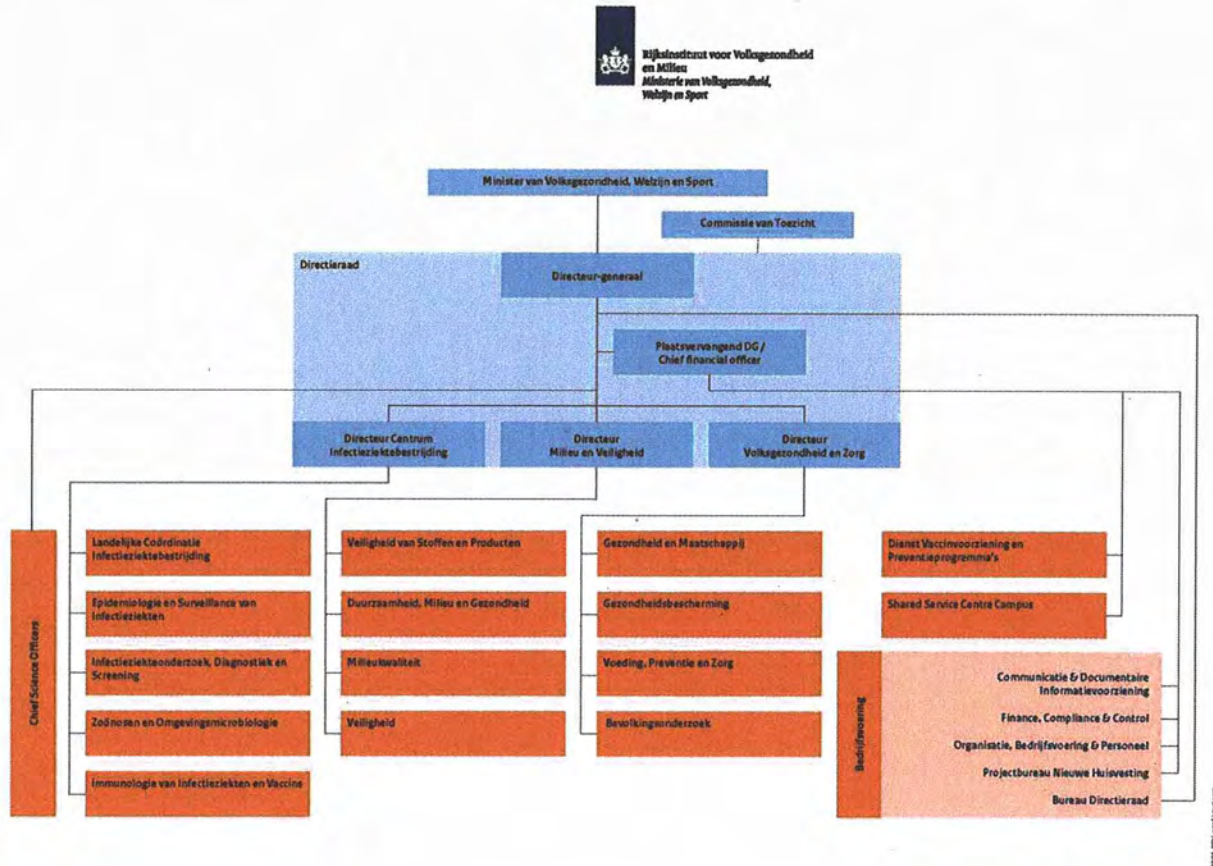
Bijlage 1: Organisatieschema

Zowel van de geaccrediteerde organisatie als van de organisatie waar deze deel van uitmaakt.

Er is geen organogram van de afdeling PRS en BSI. De structuur is plat: een afdelingshoofd met direct daaronder alle PRS/ BSI medewerkers.



22-12-17 versie 4



Bijlage 2: Overzicht van planning en realisatie van de huidige accreditatieperiode

| Materiaal of product | Verrichting / onderzoeksmethode | intern referentienr | 2021 C06.1 | 2020 H06 | 2018 C05.2 | 2016 C05.1 |
|---|---|---|---------------|-------------|------------|------------|
| Farmaceutische toedieningsvormen | Beoordeling van de uiterlijke kenmerken (kleur, vorm en afmetingen); visuele inspectie | GZB-650 eigen methode | | | 5.1.2.e | 5.1.2.a |
| Tabletten en capsules | Bepaling van de oplosbaarheid en het afgiftepatroon van farmacologisch actieve stoffen; paddle en basket methode | GZB-633 eigen methode Capsules EP-monografie nr. 0016 Tabletten EP-monografie nr. 0478 | | | 5.1.2.e | 5.1.2.a |
| Vloeistoffen | Bepaling van de relatieve dichtheid m.b.v. een digitale dichtheidsmeter (d.m.v. elektro-magnetisch geïnduceerde oscillatie) Bereik: 0 - 1,6 g/cm ³ ; 15 – 30 °C | GZB-651 eigen methode | | 5.1.2.e | 5.1.2.a | |
| Waterige oplossingen en toedieningsvormen | Bepaling van de pH | GZB-638 eigen methode | | 5.1.2.e | 5.1.2.a | |
| Farmaceutische substanties en producten | Bepaling van de identiteit ; infrarood absorptie-spectrofotometrie Bereik: 200 - 4000 cm ⁻¹ | GZB-657 en GZB-658 eigen methode | | 5.1.2.e | | |
| | Bepaling van de identiteit, zuiverheid en het gehalte; dunne laag chromatografie (DLC) Kwalitatief (identiteitsonderzoek) | GZB-610 eigen methode | 5.1.2.e | 5.1.2.e | 5.1.2.a | |
| | Bepaling van de identiteit, zuiverheid en het gehalte; hoge druk vloeistofchromatografie (HPLC) Kwantitatief | GZB-619 eigen methode | 5.1.2.e | 5.1.2.e | 5.1.2.a | |
| | Bepaling van het gehalte; UV-VIS absorptiespectrofotometrie Kwantitatief | GZB-621 eigen methode | 5.1.2.e | 5.1.2.e | 5.1.2.a | |
| | Bepaling van de identiteit en eventuele gehalte van potentieverhogende componenten; vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (UPLC-QTOF-MS) | GZB-762 eigen methode | | | 5.1.2.e | |
| | Bepaling van de identiteit; Raman-spectrofotometrie Kwalitatief (identiteitsonderzoek) | GZB-662 EP 2.2.48 | 5.1.2.e | | | |

| | | | | | | |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| | Bepaling van de identiteit en eventuele gehalte van potentieverhogende componenten inclusief controle op echtheid; NIR Kwalitatief (identiteitsonderzoek) | GZB-654 en GZB-705 eigen methode | | | 5.1.2.e | |
| | Bepaling van de identiteit en eventuele gehalte; vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (UPLC-QTOF MS) | GZB-762 eigen methode | 5.1.2.e | | 5.1.2.e | |
| Sigaretten | Bepaling van het totale en het nicotine vrije droge rookcondensaat (NFDPM); gravimetrie | GZB-745 ISO 4387 | | 5.1.2.e | 5.1.2.e | 5.1.2.e |
| Shag | Bepaling van het totale en het nicotine vrije droge rookcondensaat (NFDPM); gravimetrie | GZB-746 ISO 15592-3 | | 5.1.2.e | 5.1.2.e | 5.1.2.e |
| Sigaretten en shag | Bepaling van het gehalte nicotine in rookcondensaat; GC/FID | GZB-747 ISO 10315 | | 5.1.2.e | 5.1.2.e | 5.1.2.e |
| | Bepaling van het gehalte water in rookcondensaat; GC-TCD | GZB-748 ISO 10362-1 | | 5.1.2.e | 5.1.2.e | 5.1.2.e |
| | Bepaling van koolmonoxide in tabaksrook; NDIR | GZB-749 ISO 8454 | | 5.1.2.e | 5.1.2.e | 5.1.2.e |
| Etiketten van tabaksproducten | Bepaling van de afmetingen m.b.v. schuifmaat en de tekstweergave; visuele methode | GZB-757 tabakswet | | 5.1.2.e | 5.1.2.e | 5.1.2.e |
| | PRV | | | | | |
| Materiaal of product | Verrichting / onderzoeksmethode | Intern referentienr | | | | |
| Immunologische producten | Bepaling van de sterkte van influenza vaccin; SRID | GZB-001 eigen methode | 5.1.2.a | | 5.1.2.a | |
| | Bepaling van de zuiverheid van influenza (subunit) bulken; SDS-PAGE met coomassie-kleuring | GZB-025 eigen methode | | | | 5.1.2 |
| | Bepaling van de werkzaamheid van de differiecomponent in DTP-vaccins; de Verocel test | GZB-033 eigen methode | | | 5.1.2.a | |
| | Bepaling van de werkzaamheid van tetanuscomponent in tetanusvaccin en DTP-vaccin; Toxine Binding Inhibitie (ToBI) test | GZB-031 eigen methode | | | 5.1.2.e | |
| | Bepaling van de werkzaamheid en identiteit van de varicella component in vaccins; plaque assay in MRC-5 celculturen | GZB-059 eigen methode | | | 5.1.2.e | |
| | Bepaling van de identiteit van polysacchariden in het pneumococcenvaccin; nefelometrie | GZB-045 eigen methode | | 5.1.2.e | | |
| | Bepaling van de sterkte van geïnactiveerd poliovaccin; ELISA | GZB-046 eigen methode | | 5.1.2.e | | 5.1.2 |

| | | | | | | |
|---|---|--|---------|---------|---------|-------|
| | Bepaling van de zuiverheid van hepatitis B oppervlakte antigeen (HBsAg) in purified form III; SDS-PAGE en Western Blot | GZB-054 eigen methode | | | 5.1.2.e | |
| | Bepaling van de sterkte van het hepatitis B vaccin; ELISA | GZB-065 eigen methode | | | 5.1.2.e | |
| | Bepaling van de identiteit van difterie- en tetanusantigenen bevattende vaccins; ELISA | GZB-057 eigen methode | 5.1.2.a | | | 5.1.2 |
| | Bepaling van de werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de rubella component in vaccins; CCID50 | GZB-175 eigen methode | 5.1.2.a | 5.1.2.e | 5.1.2.e | |
| | Bepaling van de sterkte van humaan papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 virus-like partikels; ELISA | GZB-070 eigen methode GZB-193 eigen methode | 5.1.2.a | 5.1.2.e | 5.1.2.e | |
| | Bepaling van de zuiverheid en het percentage intact L1-protein in monovalente bulken van het humaan papillomavirus vaccin; SDS-PAGE met coomassiekleuring | GZB-174 eigen methode | | | 5.1.2.e | |
| | Bepaling van de identiteit en sterkte van het rotavirus vaccin; replicatie van het virus in een Verocelcultuur gevolgd door PCR | GZB-069 eigen methode | | 5.1.2.e | 5.1.2.e | |
| | Bepaling van de werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de mazelen component in vaccins; CCID50 | GZB-178 eigen methode | 5.1.2.a | | | 5.1.2 |
| | Bepaling van de werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de bof component in vaccins; de cell culture infective dose 50 assay | GZB-179 eigen methode | 5.1.2.a | 5.1.2.e | | |
| Immunologische producten, houdbare bloedproducten | Visuele inspectie en bepaling van de oplostijd | GZB-012 eigen methode | 5.1.2.e | | 5.1.2.e | |
| | Bepaling van bacteriële endotoxinen in het influenza vaccin en pneumococcon vaccin; kinetische Turbidimetrische Bacterial Endotoxins Test (BET) | GZB-014 EP monografie 2.6.14 | 5.1.2.e | 5.1.2.e | | |
| Houdbare bloedproducten | Bepaling van de molecuulgrootteverdeling van albumine en immunoglobuline preparaten; GF-HPLC | GZB-024 EP, monografie 255, 338, 918 | 5.1.2.e | 5.1.2.e | | |

| | | | | | | |
|--|--|---|---------|---------|---------|---------|
| | bepaling van de eiwitsamenstelling van immunoglobuline monsters; elektroforese | GZB-026 EP, monografie 338, 918, 2788 | 5.1.2.e | 5.1.2.e | | |
| | Gehaltebepaling van Factor IX; één-staps stollingsbepaling | GZB-035 EP, nr 2.7.11 | 5.1.2.e | 5.1.2.e | | |
| | Bepaling van de aanwezigheid van trombine in Protrombine Complex Concentraten; fibrinogeenstoltest | GZB-013 EP, monografie 554 | 5.1.2.e | 5.1.2.e | | |
| | Bepaling van de afwezigheid van geactiveerde stollingsfactoren in PCC- en factor IX preparaten; NAPTT test | GZB-016 EP, nr 2.6.22 | 5.1.2.e | 5.1.2.e | | |
| | Bepaling van het eiwitgehalte van immunoglobulinepreparaten; A280nm | GZB-062 eigen methode | 5.1.2.e | 5.1.2.e | | |
| | Bepaling van de prekallikreïne activator (PKA) activiteit in albumine producten; chromogeen substraat bepaling | GZB-044 EP, monografie 2.6.15 | 5.1.2.e | | | 5.1.2.e |
| | Bepaling van HBsAg in plasmapools; ELISA | GZB-183 eigen methode | 5.1.2.e | 5.1.2.e | | |
| | Bepaling van Anti-HIV 1/2 in plasmapools; ELISA | GZB-184 eigen methode | 5.1.2.e | | 5.1.2.e | |
| | Bepaling van anti-A, anti-B en anti-D antilichamen in immunoglobuline preparaten; directe hemagglutinatiemethode | GZB-190 EP monografie 2.6.20 en 2.6.26 | 5.1.2.e | 5.1.2.e | | |
| | Bepaling van hepatitis C RNA in plasmapools; PCR | GZB-011 EP monografie 2.6.21 | 5.1.2.e | 5.1.2.e | 5.1.2.e | |

**Bijlage 8: overzicht geaccrediteerde verrichtingen zoals gecommuniceerd aan opdrachtgever
(alleen voor accreditatie onder ISO/IEC 17025)**

Onderstaande informatie mag ook als los (Excel/PDF)bestand worden aangeleverd

| Verrichting op scope | Verrichting zoals gecommuniceerd aan klant (incl. vermelding conform, gelijkwaardig aan of eigen methode) |
|--|--|
| Afdeling Productsamenstelling (1 t/m 12) | Eigen methode |
| Afdeling Productsamenstelling (13 t/m 18) | Conform |
| Immunologische producten (19 t/m 35) | Eigen methode |
| Immunologische producten, Houdbare bloedproducten (36) | Eigen methode |
| Immunologische producten, Houdbare bloedproducten (37) | Conform |
| Houdbare bloedproducten (38 - 39, 42) | Gelijkwaardig aan |
| Houdbare bloedproducten (40 – 41, 44) | Conform |
| Houdbare bloedproducten (43, 45 - 47) | Eigen methode |

RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming
Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen intern
postvak 12
Dhr. 5.1.2.e
Postbus 1
3720 BA BILTHOVEN

Ons kenmerk: RvA 113446
Onderwerp: Besluit aanpassing scope accreditatie
Projectcode: L098-C06.1
Scope: Scope van accreditatie geldig van 23-06-2021 tot 01-09-2024

Utrecht, 23 juni 2021

Geachte heer 5.1.2.e

In navolging van onze beoordeling van **27 mei 2021** in het kader van de accreditatie van uw organisatie **RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming, Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelenintern postvak 12** (hierna: uw organisatie) berichten wij u als volgt.

Met de beschikking, aan u gestuurd op **18 juni 2020**, heeft de Raad voor Accreditatie (hierna: de RvA) u op grond van de Wet aanwijzing nationale accreditatie-instantie (de WANAI, Staatsblad 2009, nr. 455) accreditatie verleend onder registratienummer **L098** voor de in de bijlage bij de genoemde beschikking vastgelegde activiteiten, onder de voorwaarden beschreven in de genoemde beschikking.

De RvA heeft op basis van de beoordeling van **27 mei 2021** feiten geconstateerd die gevolgen hebben voor de scope van accreditatie. De resultaten van deze beoordeling zijn gedocumenteerd in ons rapport van **14 juni 2021**. Bij de beoordeling heeft de RvA vastgesteld dat de scope van accreditatie voor uw organisatie aangepast dient te worden. Als gevolg van deze vaststelling is de scope van accreditatie gewijzigd. De aangepaste scope van accreditatie (geldig van 23-06-2021 tot 01-09-2024) is weergegeven op de website van de RvA.

Besluit

Gelet op het voorgaande geven wij, onder intrekking van de scope voor registratienummer **L098** behorende bij besluit van **18 juni 2020**, gelijktijdig een aangepaste scope af. De aangepaste scope van accreditatie (geldig van 23-06-2021 tot 01-09-2024), zoals weergegeven op de website van de RvA, maakt integraal onderdeel uit van dit besluit.

Voorwaarden

De voorwaarden vermeld in de genoemde beschikking **blijven ongewijzigd van kracht** en zijn van toepassing op de aangepaste scope van accreditatie.

Zekerheidshalve worden alle voorwaarden hier te samen nog een keer genoemd:

1. Uw organisatie blijft, voor de gehele scope, aantoonbaar voldoen aan de accreditatievereisten met inachtneming van de van toepassing zijnde interpretatie- en toepassingsdocumenten zoals gespecificeerd op de website van de RvA (www.rva.nl).
2. Uw organisatie stelt de RvA in staat periodieke controlebeoordelingen en herbeoordelingen en indien nodig extra beoordelingen uit te voeren als bedoeld in en conform de beleidsregels RvA-BR002, RvA-BR004 en RvA-BR005, zoals gepubliceerd op www.rva.nl.
3. Een minder intensief beoordelingsprogramma is toegekend, zoals vermeld in rapport deel A, hoofdstuk 3 (rapport d.d. 15-06-2021). De RvA behoudt zich te allen tijde het recht dit aan te passen indien daar aanleiding toe bestaat.
4. Uw organisatie stelt de RvA in staat beoordelingen tijdig en op efficiënte wijze uit te voeren, in de Nederlandse of Engelse taal.
5. Ten behoeve van de beoordelingen:
 - a. verstrekt uw organisatie tijdig alle informatie die de RvA opvraagt;
 - b. informeert uw organisatie de RvA tijdig over alle relevante instructies en vereisten betreffende beveiliging, veiligheid, bedrijfsgezondheid en hygiëne. Ook stelt uw organisatie de benodigde persoonlijke beschermingsmiddelen (voor veiligheid en hygiëne) ter beschikking aan de leden van de RvA beoordelingsteams;
 - c. stelt uw organisatie de RvA in staat om de activiteiten van uw organisatie te observeren (bijwonen). Indien geen toestemming wordt verleend voor het observeren van de activiteiten van een specifieke klant van uw organisatie, kan de conformiteitsverklaring aan deze klant niet onder accreditatie worden verstrekt;
 - d. biedt uw organisatie de RvA toegang tot alle locaties, dossiers en documenten die de RvA relevant acht voor haar beoordelingen. Dit kan ook betrekking hebben op locaties, dossiers en documenten van organisaties die aan uw organisatie gerelateerd zijn;
 - e. onderhoudt uw organisatie een verwijzingstabel waaruit de relatie tussen de vereisten en het gedocumenteerde managementsysteem blijkt.
6. Indien ten behoeve van beoordelingen naar de mening van de RvA medewerking van klanten van of organisaties gerelateerd aan uw organisatie vereist is, neemt uw organisatie maatregelen ter verkrijging van deze medewerking; In het bijzonder dient u over uitvoerbare regelingen te beschikken die de RvA in staat stelt beoordelingsactiviteiten uit te voeren waarbij toegang tot de locaties en/of documenten van uw klant nodig is.
7. Uw organisatie accepteert dat waarnemers kunnen participeren in de beoordelingsteams van RvA voor doelen als training, collegiale toetsing en toezicht door vertegenwoordigers van de Nederlandse overheid, tenzij door uw organisatie tijdig redelijke en gegronde bezwaren worden gemaakt tegen de aanwezigheid van specifieke waarnemers.
8. Uw organisatie brengt personen die namens de RvA actief zijn, niet in een positie waarbij hun onafhankelijkheid, objectiviteit, veiligheid of gezondheid in het geding kan komen.
9. Bekendmaking door uw organisatie aan derden van de inhoud van rapporten, correspondentie, verklaringen, beschikkingen, scopes of andere documenten van RvA is toegestaan. Voor het bekendmaken van een selectief deel van het document, heeft u voorafgaande schriftelijke toestemming nodig van de RvA.
10. Uw organisatie voert geen activiteiten uit en doet geen uitslatingen die de integriteit van het systeem van geaccrediteerde conformiteitsbeoordeling, de RvA en/of het vertrouwen in het systeem zouden kunnen schaden.
11. Uw organisatie zal geen accreditatie of certificatie aanbieden of uitvoeren op basis van de normen die de RvA hanteert bij haar accreditaties.
12. Uw organisatie neemt de regels van RvA-voorschrift RvA-VR003 in acht omtrent het gebruik van het accreditatiemerk en het op andere wijze verwijzen naar de geaccrediteerde status.

13. Uw organisatie meldt de RvA direct of zo spoedig mogelijk veranderingen die van invloed kunnen zijn op de werkzaamheden die onder accreditatie worden uitgevoerd. Uw organisatie meldt in ieder geval de volgende wijzigingen:
- veranderingen in de eigendomssituatie van uw organisatie;
 - veranderingen in de juridische, commerciële of organisatorische status;
 - veranderingen in werkterrein/economische activiteiten van uw organisatie en van aan haar gerelateerde organisaties of personen;
 - verandering in de leiding of in de structuur;
 - veranderingen in beleid in relatie tot het voldoen aan de vereisten;
 - veranderingen in personeel dat een sleutelpositie bekleedt, zoals managers en beslissers en personeel met specifieke en voor de organisatie unieke deskundigheid;
 - veranderingen in huisvesting, uitrusting en andere middelen die een significante invloed kunnen hebben op de werkzaamheden die onder accreditatie worden uitgevoerd;
 - significante veranderingen in werkwijzen of procedures.
- Uw organisatie stelt de RvA in staat naar aanleiding van wijzigingen extra beoordelingen uit te voeren als bedoeld in en conform de beleidsregels RvA-BR002, RvA-BR004 en RvA-BR005, indien de RvA dit wenselijk acht.
14. Indien de vereisten voor accreditatie, de van toepassing zijnde interpretatie- en toepassingsdocumenten, RvA-beleidsregels of RvA-voorschriften wijzigen, draagt uw organisatie er zorg voor dat aan deze gewijzigde eisen wordt voldaan binnen de door de RvA vastgestelde en gepubliceerde overgangstermijn. Uw organisatie stelt de RvA in staat naar aanleiding van wijzigingen extra beoordelingen uit te voeren als bedoeld in en conform de beleidsregels RvA-BR002, RvA-BR004 en RvA-BR005, indien de RvA dit wenselijk acht.
15. Indien de RvA ten aanzien van uw organisatie afwijkingen ten opzichte van de accreditatievereisten vaststelt, draagt u zorg voor maatregelen conform beleidsregel RvA-BR004.
16. Uw organisatie voldoet de facturen en voorschotnota's van de RvA voor uitgevoerde activiteiten en jaarlijkse bijdragen zoals bedoeld in en conform het RvA tarievenbesluit, zoals gepubliceerd op www.rva.nl.
17. Het niet voldoen aan de voorwaarden gesteld in dit besluit kan tot gevolg hebben dat de accreditatie wordt geschorst en/of ingetrokken conform de procedures vastgelegd in beleidsregel RvA-BR002 (www.rva.nl).

Gevolgen voor de accreditatie

Als gevolg van dit nieuwe besluit bent u vanaf **23 juni 2021** niet meer geaccrediteerd voor:

- Verrichting 26, 43, 46 – 48

Tevens wordt de flexibele scope ingetrokken.

Bezwaarschrift

Bent u het oneens met dit besluit? Dan kunt u binnen zes weken (gerekend vanaf de verzenddatum van dit besluit) een bezwaarschrift indienen bij het bestuur van de Raad voor Accreditatie, Postbus 2768, 3500 GT Utrecht. Belangrijk is dat uw bezwaarschrift in ieder geval de volgende gegevens bevat:

- uw naam en adres;
- de verzenddatum van het bezwaarschrift;
- een omschrijving van het besluit waartegen het bezwaar is gericht;
- de motivering waarom u het oneens bent met dit besluit.

Wij stellen het erg op prijs als u ook een kopie van het besluit meestuurt. Daarnaast is het van belang dat het bezwaarschrift door u wordt ondertekend.

Hoogachtend,

het bestuur van de Raad voor Accreditatie,
namens deze,

5.1.2.e

Annex to declaration of accreditation (scope of accreditation)

Normative document: EN ISO/IEC 17025:2017

Registration number: **L 098**

of **RIVM, Centre for Health Protection**
Departments for Product Composition and Biologicals, Screening and
Innovation(KvK: 30276683)

This annex is valid from: **23-06-2021** to **01-09-2024**

Replaces annex dated: **18-06-2020**

Location(s) where activities are performed under accreditation

Head Office

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
 3721 MA
 Bilthoven
 The Netherlands

| Location | Abbreviation/ location code |
|--|-----------------------------|
| Antonie van Leeuwenhoeklaan 9 3721 MA Bilthoven The Netherlands | Bi |

| No. | Material or product | Type of activity ¹ | Internal reference number | Location |
|-----|---------------------|-------------------------------|---------------------------|----------|
|-----|---------------------|-------------------------------|---------------------------|----------|

Department for Product Composition

| | | | | |
|---|-----------------------------|---|--|----|
| 1 | Pharmaceutical dosage forms | Assessment of the external features (color, form, size); visual inspection | GZB-650 in house method | Bi |
| 2 | Tablets and capsules | Dissolution test of pharmacologically active substances; paddle and basket method | GZB-633 in house method Capsules EP-monograph nr 0016 Tablets: EP-monograph nr 0478 | |
| 3 | Liquids | Determination of relative density using a digital density meter; electromagnetically induced oscillation Range: 0 - 1,6 g/cm ³ ; 15-30 °C | GZB-651 in house method | |

This annex has been approved by the Board of the Dutch Accreditation Council, on its behalf,

5.1.2.e

¹ If there is a referral to a code starting with NAW, NAP, EA or IAF, this concerns a scheme mentioned on the [RvA-BR010-lijst](#).

If no date or version number is mentioned for a normative document, the accreditation concerns the most current version of the document or scheme.

Annex to declaration of accreditation (scope of accreditation)

Normative document: EN ISO/IEC 17025:2017

Registration number: L 098

of **RIVM, Centre for Health Protection**
Departments for Product Composition and Biologicals, Screening and
Innovation(KvK: 30276683)

This annex is valid from: **23-06-2021 to 01-09-2024**Replaces annex dated: **18-06-2020**

| No. | Material or product | Type of activity ¹ | Internal reference number | Location |
|-----|--|---|--|----------|
| 4 | Aqueous solutions and dosage forms | Determination of pH | GZB-638 in house method | Bi |
| 5 | Pharmaceutical substances and products | Determination of the identity; infrared absorption spectrophotometry Range: 200 – 4000 cm ⁻¹ Qualitatively (identity) | GZB-657 and GZB-658 in house method | |
| 6 | | Determination of identity, purity and content; thin layer chromatography (TLC) Qualitatively (identity) | GZB-610 in house method | |
| 7 | | Determination of identity, purity and content; high performance liquid chromatography (HPLC) Qualitatively (identify) Quantitatively (purity) | GZB-619 in house method | |
| 8 | | Determination of the content; UV-VIS absorption spectrophotometry Quantitatively (purity) | GZB-621 in house method | |
| 9 | | Determination of identity and, if applicable, quantitative determination of potency enhancing compounds; liquid chromatography and mass spectrometry (UPLC-QTOF-MS) Qualitatively (identify) Semi-quantitatively (purity) | GZB-762 in house method | |
| 10 | | Determination of identity; Raman-spectrophotometry Qualitatively (identify) | GZB-662 EP 2.2.48 | |
| 11 | | Determination of identity and, if applicable, quantitative determination of potency enhancing compounds including control of genuineness; NIR Qualitatively (identify) | GZB-654 and GZB-705 in house method | |

Annex to declaration of accreditation (scope of accreditation)

Normative document: EN ISO/IEC 17025:2017

Registration number: L 098

of **RIVM, Centre for Health Protection**
Departments for Product Composition and Biologicals, Screening and
Innovation(KvK: 30276683)

This annex is valid from: **23-06-2021 to 01-09-2024**

Replaces annex dated: **18-06-2020**

| No. | Material or product | Type of activity ¹ | Internal reference number | Location |
|-----|--|---|----------------------------|----------|
| 12 | Pharmaceutical substances and products | Determination of identity and, if applicable, quantitative determination of known and unknown compounds; liquid chromatography and mass spectrometry (UPLC-QTOF MS) Qualitatively (identify) Semi-quantitatively (purity) | GZB-762 in house method | Bi |
| 13 | Cigarettes | Determination of total and nicotine-free dry particulate matter (NFDPM); Gravimetric method | GZB-745 ISO 4387 | |
| 14 | Fine-cut tobacco | Determination of total and nicotine-free dry particulate matter (NFDPM); Gravimetric method | GZB-746 ISO 15592-3 | |
| 15 | Cigarettes and Fine-cut tobacco | Determination of nicotine content in smoke condensates; Gas-chromatographic method | GZB-747 ISO 10315 | |
| 16 | | Determination of water content in smoke condensates; Gas-chromatographic method | GZB-748 ISO 10362-1 | |
| 17 | | Determination of carbon monoxide in the vapour phase of cigarette smoke; NDIR method | GZB-749 ISO 8454 | |
| 18 | Tobacco product labelling | Determination of measures by using a Vernier caliper and text labelling; visual inspection | GZB-757 tabakswet | |

Department Biologicals, Screening and Innovation

| | | | | |
|----|------------------------|--|----------------------------|----|
| 19 | Immunological products | Determination of the potency of influenza vaccine; SRD | GZB-001 in house method | Bi |
| 20 | | Determination of the purity of monovalent influenza bulks; SDS-PAGE and Coomassie staining | GZB-025 in house method | |
| 21 | | Determination of the potency of the diphtheria component in DTP-vaccines; Vero cell assay | GZB-033 in house method | |
| 22 | | Determination of the potency of the tetanus component in tetanus containing vaccines; Toxin Binding Inhibition (ToBi) test | GZB-031 in house method | |

Annex to declaration of accreditation (scope of accreditation)

Normative document: EN ISO/IEC 17025:2017

Registration number: L 098

of **RIVM, Centre for Health Protection**
Departments for Product Composition and Biologicals, Screening and
Innovation(KvK: 30276683)

This annex is valid from: **23-06-2021** to **01-09-2024**Replaces annex dated: **18-06-2020**

| No. | Material or product | Type of activity ¹ | Internal reference number | Location |
|-----|------------------------|--|--|----------|
| 23 | Immunological products | Determination of the identity and potency of the varicella component in vaccines; plaque assay in MRC-5 cell cultures | GZB-059 in house method | Bi |
| 24 | | Determination of the identity of the polysaccharides in pneumococcal vaccine; nephelometry | GZB-045 in house method | |
| 25 | | Determination of the potency of inactivated polio vaccine; ELISA | GZB-046 in house method | |
| 26 | | Determination of the purity of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in purified form III; SDS-PAGE and Western Blot | GZB-054 in house method | |
| 27 | | Determination of the potency of hepatitis B antigen in hepatitis B vaccine; ELISA | GZB-065 in house method | |
| 28 | | Determination of the identity of diphtheria and tetanus antigens containing vaccines; ELISA | GZB-057 in house method | |
| 29 | | Determination of the potency, identity and thermal stability of the rubella component in vaccines; CCID50 | GZB-175 in house method | |
| 30 | | Determination of the potency of human papilloma virus (HPV) types 6,11,16,18, 31, 33, 45, 52 and 58 in vaccines; ELISA | GZB-070 in house method GZB-193 in house method | |
| 31 | | Determination of the purity and percentage intact L1-protein in monovalent bulks of human papilloma virus vaccine; SDS-PAGE and Coomassie staining quantitatively (purity) | GZB-174 in house method | |
| 32 | | Determination of the identity and potency of rotavirus vaccine; replication in Vero cell cultures followed by PCR | GZB-069 in house method | |
| 33 | | Determination of the potency, identity and thermal stability of the measles component in vaccines; CCID50 | GZB-178 in house method | |

Annex to declaration of accreditation (scope of accreditation)

Normative document: EN ISO/IEC 17025:2017

Registration number: **L 098**

of **RIVM, Centre for Health Protection**
Departments for Product Composition and Biologicals, Screening and
Innovation(KvK: 30276683)

This annex is valid from: **23-06-2021 to 01-09-2024**

Replaces annex dated: **18-06-2020**

| No. | Material or product | Type of activity ¹ | Internal reference number | Location |
|-----|--|--|---|----------|
| 34 | Immunological products | Determination of the potency, identity and thermal stability of the mumps component in vaccines; CCID50 | GZB-179 in house method | Bi |
| 35 | Immunological products, blood products | Visual inspection and determination of dissolution time | GZB-012 in house method | |
| 36 | | Determination of bacterial endotoxin in influenza vaccine and pneumococcal vaccine; Kinetic turbidimetric bacterial endotoxin test (BET) | GZB-014 EP monograph 2.6.14 | |
| 37 | Blood products | Determination of the molecular size of immunoglobulin and albumin preparations; HPLC-SEC | GZB-024 EP monograph 255, 338, 918, 2788 | |
| 38 | | Determination of the protein composition of immunoglobulin preparations; electrophoresis | GZB-026 EP monograph 338, 918, 2788 | |
| 39 | | Determination of the potency of blood coagulation factor IX; the one-stage clotting assay method | GZB-035 EP monograph 2.7.11 | |
| 40 | | Determination of the absence of thrombin in human prothrombin complex concentrates; fibrinogen assay | GZB-013 EP monograph 554 | |
| 41 | | Determination of the absence of activated coagulation factors in human coagulation factor IX and prothrombin complex preparations; NAPTT assay | GZB-016 EP 2.6.22 | |
| 42 | | Determination of the total protein content of immunoglobulin preparations; A280nm | GZB-062 in house method | |
| 43 | | Determination of prekallikrein activator (PKA) activity in albumin preparations; chromogenic substrate assay | GZB-044 EP monograph 2.6.15 | |
| 44 | | Determination of HBsAg in plasma pools; ELISA | GZB-183 in house method | |

Annex to declaration of accreditation (scope of accreditation)

Normative document: EN ISO/IEC 17025:2017

Registration number: **L 098**

of **RIVM, Centre for Health Protection**
Departments for Product Composition and Biologicals, Screening and
Innovation(KvK: 30276683)

This annex is valid from: **23-06-2021** to **01-09-2024**

Replaces annex dated: **18-06-2020**

| No. | Material or product | Type of activity ¹ | Internal reference number | Location |
|-----|---------------------|---|--|----------|
| 45 | Blood products | Determination of HIV 1/2 antibodies in plasma pools; ELISA | GZB-184 in house method | Bi |
| 46 | | Determination of anti-A, anti-B and anti-D haemagglutinins in immunoglobulin preparations; direct heamagglutination assay | GZB-190 EP monograph 2.6.20, 2.6.26 | |
| 47 | | Determination of hepatitis C RNA in plasma pools; PCR | GZB-011 EP monograph 2.6.21 | |

Bijlage bij accreditatieverklaring (scope van accreditatie)

Normatief document: EN ISO/IEC 17025:2017

Registratienummer: L 098

van RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming

Afdelingen Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (KvK: 30276683)

Deze bijlage is geldig van: 23-06-2021 tot 01-09-2024

Vervangt bijlage d.d.: 18-06-2020

Locatie(s) waar activiteiten onder accreditatie worden uitgevoerd

Hoofdkantoor

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA
Bilthoven
Nederland

| Locatie | Afkorting |
|--|-----------|
| Antonie van Leeuwenhoeklaan 9 3721 MA Bilthoven Nederland | Bi |

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|-----|----------------------|--|-------------------------|---------|
|-----|----------------------|--|-------------------------|---------|

Afdeling Productsamenstelling

| | | | | |
|----|----------------------------------|--|---|----|
| 1. | Farmaceutische toedieningsvormen | Beoordeling van de uiterlijke kenmerken (kleur, vorm en afmetingen); visuele inspectie | GZB-650 eigen methode | Bi |
| 2. | Tabletten en capsules | Bepaling van de oplossnelheid en het afgiftepatroon van farmacologisch actieve stoffen; paddle en basket methode | GZB-633 eigen methode Capsules EP-monografie nr. 0016 Tabletten EP-monografie nr. 0478 | |

Deze bijlage is goedgekeurd door het bestuur van de Raad voor Accreditatie, namens deze,

5.1.2.e

¹ Indien wordt verwezen naar een codering beginnende met NAW, NAP, EA of IAF dan betreft het een schema opgenomen in de RvA-BR010 lijst. Indien geen datum of versienummer is vermeld betreft de accreditatie de actuele versie van het document of schema.

Bijlage bij accreditatieverklaring (scope van accreditatie)

Normatief document: EN ISO/IEC 17025:2017

Registratienummer: L 098

van RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming

Afdelingen Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (KvK: 30276683)

Deze bijlage is geldig van: 23-06-2021 tot 01-09-2024

Vervangt bijlage d.d.: 18-06-2020

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|-----|---|---|-------------------------------------|---------|
| 3. | Vloeistoffen | Bepaling van de relatieve dichtheid m.b.v. een digitale dichtheidsmeter; elektro-magnetisch geïnduceerde oscillatie Bereik: 0 - 1,6 g/cm ³ ; 15-30°C | GZB-651 eigen methode | Bi |
| 4. | Waterige oplossingen en toedieningsvormen | Bepaling van de pH | GZB-638 eigen methode | |
| 5. | Farmaceutische substanties en producten | Bepaling van de identiteit ; infrarood absorptie-spectrofotometrie Bereik: 200 - 4000 cm ⁻¹ Kwalitatief (identiteitsonderzoek) | GZB-657 en GZB-658 eigen methode | |
| 6. | | Bepaling van de identiteit, zuiverheid en het gehalte; dunne laag chromatografie (DLC) Kwalitatief (identiteitsonderzoek) | GZB-610 eigen methode | |
| 7. | | Bepaling van de identiteit, zuiverheid en het gehalte; hoge druk vloeistofchromatografie (HPLC) Kwalitatief (identiteitsonderzoek) Kwantitatief (zuiverheidsonderzoek) | GZB-619 eigen methode | |
| 8. | | Bepaling van het gehalte; UV-VIS absorptiespectrofotometrie Kwantitatief (zuiverheidsonderzoek) | GZB-621 eigen methode | |
| 9. | | Bepaling van de identiteit en eventuele gehalte van potentieverhogende componenten; vloeistofchromatografie en massaspectometrie (UPLC-QTOF-MS) Kwalitatief (identiteitsonderzoek) Semi-kwantitatief (zuiverheidsonderzoek) | GZB-762 eigen methode | |
| 10. | | Bepaling van de identiteit; Raman-spectrofotometrie Kwalitatief (identiteitsonderzoek) | GZB-662 EP 2.2.48 | |
| 11. | | Bepaling van de identiteit en eventuele gehalte van potentieverhogende componenten inclusief controle op echtheid; NIR Kwalitatief (identiteitsonderzoek) | GZB-654 en GZB-705 eigen methode | |

Bijlage bij accreditatieverklaring (scope van accreditatie)

Normatief document: EN ISO/IEC 17025:2017

Registratienummer: L 098

van RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming

Afdelingen Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (KvK: 30276683)

Deze bijlage is geldig van: 23-06-2021 tot 01-09-2024

Vervangt bijlage d.d.: 18-06-2020

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|-----|---|---|--------------------------|---------|
| 12. | Farmaceutische substanties en producten | Bepaling van de identiteit en eventuele gehalte; vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (UPLC-QTOF MS) Kwalitatief (identiteitsonderzoek) Semi-kwantitatief (zuiverheidsonderzoek) | GZB-762 eigen methode | Bi |
| 13. | Sigaretten | Bepaling van het totale en het nicotine vrije droge rookcondensaat (NFDPM); gravimetrie | GZB-745 ISO 4387 | |
| 14. | Shag | Bepaling van het totale en het nicotine vrije droge rookcondensaat (NFDPM); gravimetrie | GZB-746 ISO 15592-3 | |
| 15. | Sigaretten en shag | Bepaling van het gehalte nicotine in rookcondensaat; GC/FID | GZB-747 ISO 10315 | |
| 16. | | Bepaling van het gehalte water in rookcondensaat; GC-TCD | GZB-748 ISO 10362-1 | |
| 17. | | Bepaling van koolmonoxide in tabaksrook; NDIR | GZB-749 ISO 8454 | |
| 18. | Etiketten van tabaksproducten | Bepaling van de afmetingen m.b.v. schuifmaat en de tekstweergave; visuele methode | GZB-757 tabakswet | |

Afdeling Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie

| | | | | |
|-----|--------------------------|--|--------------------------|----|
| 19. | Immunologische producten | Bepaling van de sterkte van influenza vaccin; SRID | GZB-001 eigen methode | Bi |
| 20. | | Bepaling van de zuiverheid van influenza (subunit) bulken; SDS-PAGE met Coomassie-kleuring | GZB-025 eigen methode | |
| 21. | | Bepaling van de werkzaamheid van de difteriecomponent in DTP-vaccins; de Verocel test | GZB-033 eigen methode | |
| 22. | | Bepaling van de werkzaamheid van tetanuscomponent in tetanusvaccin en DTP-vaccin; Toxine Binding Inhibitie (ToBI) test | GZB-031 eigen methode | |

Bijlage bij accreditatieverklaring (scope van accreditatie)

Normatief document: EN ISO/IEC 17025:2017

Registratienummer: L 098

van **RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming**
Afdelingen Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en
innovatie (KvK: 30276683)

Deze bijlage is geldig van: **23-06-2021 tot 01-09-2024**

Vervangt bijlage d.d.: **18-06-2020**

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|-----|--------------------------|---|--|---------|
| 23. | Immunologische producten | Bepaling van de werkzaamheid en identiteit van de varicella component in vaccins; plaque assay in MRC-5 celculturen | GZB-059 eigen methode | Bi |
| 24. | | Bepaling van de identiteit van polysacchariden in het pneumococcenvaccin; nefelometrie | GZB-045 eigen methode | |
| 25. | | Bepaling van de sterkte van geïnactiveerd poliovaccin; ELISA | GZB-046 eigen methode | |
| 26. | | Bepaling van de zuiverheid van hepatitis B oppervlakte antigeen (HBsAg) in purified form III; SDS-PAGE en Western Blot | GZB-054 eigen methode | |
| 27. | | Bepaling van de sterkte van het hepatitis B vaccin; ELISA | GZB-065 eigen methode | |
| 28. | | Bepaling van de identiteit van difterie- en tetanusantigenen bevattende vaccins; ELISA | GZB-057 eigen methode | |
| 29. | | Bepaling van de werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de rubella component in vaccins; CCID50 | GZB-175 eigen methode | |
| 30. | | Bepaling van de sterkte van humaan papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 virus-like partikels; ELISA | GZB-070 eigen methode GZB-193 eigen methode | |
| 31. | | Bepaling van de zuiverheid en het percentage intact L1-protein in monovalente bulken van het humaan papillomavirus vaccin; SDS-PAGE met Coomassiekleuring Kwantitatief | GZB-174 eigen methode | |
| 32. | | Bepaling van de identiteit en sterkte van het rotavirus vaccin; replicatie van het virus in een Verocelcultuur gevolgd door PCR | GZB-069 eigen methode | |

Bijlage bij accreditatieverklaring (scope van accreditatie)

Normatief document: EN ISO/IEC 17025:2017

Registratienummer: L 098

van **RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming**

Afdelingen Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (KvK: 30276683)

Deze bijlage is geldig van: **23-06-2021 tot 01-09-2024**

Vervangt bijlage d.d.: **18-06-2020**

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|-----|---|---|--|---------|
| 33. | Immunologische producten | Bepaling van de werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de mazelen component in vaccins; CCID50 | GZB-178 eigen methode | Bi |
| 34. | | Bepaling van de werkzaamheid, identiteit en thermostabiliteit van de bofcomponent in vaccins; CCID50 | GZB-179 eigen methode | |
| 35. | Immunologische producten, houdbare bloedproducten | Visuele inspectie en bepaling van de oplostijd | GZB-012 eigen methode | |
| 36. | | Bepaling van bacteriële endotoxinen in het influenza vaccin en pneumococcon vaccin; kinetische Turbidimetrische Bacterial Endotoxins Test (BET) | GZB-014 EP monografie 2.6.14 | |
| 37. | Houdbare bloedproducten | Bepaling van de molecuulgrootteverdeling van albumine en immunoglobuline preparaten; GF-HPLC | GZB-024 EP monografie 255, 338, 918, 2788 | |
| 38. | | Bepaling van de eiwitsamenstelling van immunoglobuline monsters; elektroforese | GZB-026 EP monografie 338, 918, 2788 | |
| 39. | | Bepaling van het gehalte van factor IX; eenstapsstollingsbepaling | GZB-035 EP-monografie 2.7.11 | |
| 40. | | Bepaling van de aanwezigheid van trombine in Protrombine Complex Concentraten; fibrinogeenstoltest | GZB-013 EP monografie 554 | |
| 41. | | Bepaling van de afwezigheid van geactiveerde stollingsfactoren in PCC- en factor IX preparaten; NAPTT test | GZB-016 EP nr. 2.6.22 | |
| 42. | | Bepaling van het eiwitgehalte van immunoglobulinepreparaten; A280nm | GZB-062 eigen methode | |
| 43. | | Bepaling van de prekallikreïne activator (PKA) activiteit in albumine producten; chromogeen substraat bepaling | GZB-044 EP monografie 2.6.15 | |
| 44. | | Bepaling van HBsAg in plasmapools; ELISA | GZB-183 eigen methode | |

Bijlage bij accreditatieverklaring (scope van accreditatie)

Normatief document: EN ISO/IEC 17025:2017

Registratienummer: **L 098**

van **RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming**

Afdelingen Productsamenstelling en Biologische geneesmiddelen, screening en innovatie (KvK: 30276683)

Deze bijlage is geldig van: **23-06-2021 tot 01-09-2024**

Vervangt bijlage d.d.: **18-06-2020**

| Nr. | Materiaal of product | Verrichting / Onderzoeksmethode ¹ | Intern referentienummer | Locatie |
|-----|-------------------------|--|---|---------|
| 45. | Houdbare bloedproducten | Bepaling van Anti-HIV 1/2 in plasmapools; ELISA | GZB-184 eigen methode | Bi |
| 46. | | Bepaling van anti-A, anti-B en anti-D antilichamen in immunoglobuline preparaten; directe hemagglutinatiemethode | GZB-190 EP monografie 2.6.20, 2.6.26 | |
| 47. | | Bepaling van hepatitis C RNA in plasmapools; PCR | GZB-011 EP monografie 2.6.21 | |