

**Van:** [redacted]  
**Verzonden:** woensdag 12 april 2017 22:08  
**Aan:** [redacted]  
**Onderwerp:** RE: spill polio A10 03 april 2017

Beste [redacted]

Het gesprek bij BBIO was wel duidelijk, vond ik.

Ze hebben het allemaal volgens hun protocollen uitgevoerd, hoewel ik [redacted]

10.2.g  
+ 11.1

Ik zou nog graag over twee zaken extra informatie willen:

1. Ik zou nog willen weten wanneer ze hebben gemeld bij de GGD/LCI en of de GGD dus de maatregelen in de eerste dagen heeft kunnen begeleiden.
2. Verder zou ik het opvolgprotocol willen inzien om te zien welke hygienemaatregelen de medewerker heeft meegekregen voor de eerste dagen.

Ben je het eens met het opvragen van die extra informatie.

Zo ja, zal ik ze daarover bellen of doe jij dat als accounthouder?

Ik hoor het wel even.

Met vriendelijke groet,

[redacted] | Senior Inspecteur

Inspectie voor de Gezondheidszorg  
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht  
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen

T 088 1205000

M 06 [redacted]

E [redacted]@igz.nl

I [www.igz.nl](http://www.igz.nl)



OOK IK ZET MIJ IN TEGEN  
ANTIBIOTICARESISTENTIE

DAARWORDT EDEREENBETERVAN ML HANDTEKENING

**Van:** [redacted]  
**Verzonden:** maandag 10 april 2017 18:42  
**Aan:** [redacted]  
**CC:** [redacted]  
**Onderwerp:** spill polio A10 03 april 2017

Dag [redacted]

Zie bijgevoegd rapportje zoals toegezegd in het telefoongesprek dat ik vanmiddag had met de directie van Bbio.

[redacted], de afspraak bij Bbio voor jou en mij staat op woensdag a.s. om 14.30

[redacted], ik zal jou als accounthouder vanaf nu steeds cc'en in de correspondentie over dit incident,

Met vriendelijke groet,



03 april 2017

Beste 10.2.e en 10.2.e

Betreft spill van 03 april 2017 met actief polio in A10 ruimte 012 tijdens IPV PV run (PV17-501) aan het einde proces clarificatie m.b.v. de

De Directie van BBio moet beslissen of dit incident gemeld moet worden naar het bevoegde gezag.

Het criterium om niet te melden is:

1. Geen risico voor de veiligheid van mensen in productie.
2. Geen doorbreking van secundair containment, waarbij biologisch actief materiaal buiten de containment grenzen is geraakt door versleping.
3. Geen gevaar voor de volksgezondheid.

Betreft A10 Polio IPV validatie run (PV17-501 type2)

#### Risico inschatting van contaminatie door actief polio

O.b.v. de uitgevoerde analyse is naar mening van de BSO de kans dat er actief polio buiten het secundaire containment (ruimte) is gekomen niet aanwezig. Ruimte A10 012 staat op onderdruk tot de direct aangrenzende ruimten. De uitgaande lucht wordt HEPA gefiltreerd. De uitgaande filters in A10 012 zijn op 30-juni 2016 gemeten en waren intact. Er was geen ruimtedrukalarm in ICMS waarneembaar.

#### Omschrijving van het ongeval/incident/onveilige situatie:

Als eerste stap na

[Redacted text block]

Na het dichtlassen van de slang, is na het verwijderen van de tijdelijk geplaatste klemscharen lekkage op of nabij de seal opgetreden. Dit is waarschijnlijk veroorzaakt omdat er nog druk op de slang heeft gestaan. De inhoud van de slang (actief polio) is door de druk naar buiten gelopen. Er wordt geschat dat dit een volume van circa 1,5 L is geweest. Deze 1,5 L is op de vloer, [Redacted], [Redacted] en de [Redacted] van de bioreactor terecht gekomen. Aangezien dit onder druk heeft plaatsgevonden, is het zeer aannemelijk dat hierbij aerosolen zijn opgetreden. De operator

die deze handelingen aan het uitvoeren was, heeft geen zichtbare contaminatie met polio op de kleding gekregen. De andere operator die in deze ruimte aan het werken was, bevond zich aan de andere kant van de kamer en was bezig met werkzaamheden in de biosafety Class II kast. Gezien de aard van de spill wordt aangenomen dat beide operators potentieel gecontamineerd zijn. Beide operators worden om deze redenen in het opvolgprotocol opgenomen. Na het ontstaan van de spill is de slang direct afgeklemd. Daarna is op een andere positie opnieuw een seal aangebracht. Hierna is de plantmanager geïnformeerd. De plantmanager heeft de BSO op de hoogte gesteld. De BSO is direct naar de kamer van de plantmanager gekomen voor het vaststellen van de risico's en bepalen van de verder uit te voeren acties. Onder tussentijd hadden beide operators het besmette gebied met een gereed staande actisan oplossing behandeld. Daarna zijn er met actisan doordrenkte absorberende doeken neergelegd.

Na het interne overleg heeft de BSO contact opgenomen met de bedrijfsarts i.v.m. het melden en voorbereiden van de acties nodig voor het uitvoeren van het opvolgprotocol. Verder zijn de volgende acties met de plantmanager en de operators afgesproken:

- Nogmaals desinfecteren met actisan van de gecontamineerde materialen en gebied.
- Na desinfectie de coveral en tweede paar handschoenen uittrekken in huidige ruimte en deze in een RVS plopdopton deponeren.
- Klompen desinfecteren op absorptiedoek gedrenkt in actisan.
- Via gang 027 naar kleedsluis 026C daar de basiskleding uittrekken en in RVS plopdopton deponeren.
- Douchen in 026D.
- Aantrekken van een nieuwe set basiskleding die inmiddels in de uitgaande sluis is klaargelegd.
- Beide operators zijn onder begeleiding van de BSO naar de bedrijfsarts gebracht voor instructie en monsternamen conform het opvolgprotocol.
- Een andere operator heeft onder de juiste condities (met jupiter masker) de desinfectie van de materialen en ruimte voltooid, en heeft daarna de douche met aangrenzende ruimten gedesinfecteerd.
- Alle gebruikte absorptiedoeken zijn als gecontamineerd materiaal afgevoerd naar de destructieautoclaaf.

De betrokken medewerkers (productie) zijn IPV gevaccineerd. De personen die actief de handelingen hebben uitgevoerd droegen handschoenen (twee paar) en de voorgeschreven cleanroomkleding en bril.

#### **Directe oorzaak spill**

Lekkend seal van ontkoppelde slang van [ ] naar [ ]. Slang staat op druk.

**Namen betrokken personen**

1. 10.2.e
- 2.

**Onderzoek verdere acties:**

- Onderzocht moet worden of de tubesealer goed functioneert.
- Onderzocht moet waarom er nog druk in de slang aanwezig was.
- Onderzocht moet worden of de procedure voor het maken en controleren van een seal correct is gevolgd en uitgevoerd.
- Onderzocht moet worden hoe voor het maken van een seal (maar ook voor een las) gecontroleerd kan worden of het systeem drukloos is.

10.2.e

03 april 2017

Bilthoven Biologicals.



Overall 10.1.c i.c.m.  
10.2.g, tenzij anders  
aangegeven

## Incident analysis

Spill incident IPV Production A10

Author 10.2.e  
Department Operations

Bilthoven, 14-APR-2017

Version	Date	Auteur(s)	Status
1.0	14-APR-2017	10.2.e	Final version

**Index**

<b>1.</b>	<b>Executive Summary</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Abbreviations &amp; Definitions</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>Introduction</b>	<b>5</b>
3.1.	Process description	5
<b>4.</b>	<b>Description of the polio spill incident.</b>	<b>7</b>
4.1.	Process and equipment	7
4.2.	Operators	8
<b>5.</b>	<b>Root cause Analysis</b>	<b>9</b>
5.1.	Investigation of equipment	9
5.2.	Investigation of material	10
5.3.	Investigation of methods	10
5.4.	Investigation of operator related actions	10
5.5.	Investigation of documents	11
5.6.	Investigation of environment	11
<b>6.</b>	<b>Outcome of RCA</b>	<b>11</b>
<b>7.</b>	<b>CAPA's</b>	<b>11</b>
<b>8.</b>	<b>Appendix</b>	<b>13</b>
8.1.	Appendix 1: follow up protocol	13
8.2.	Appendix 2: floorplan	14



**1. Executive Summary**

During the production of the process validation runs of the Salk type 2 in building A10 a leakage occurred during the down stream processing. The leakage and the disinfection procedures were handled adequately according to the procedures by the involved operators.

As a result

Root cause analysis was performed based on SOP-49913 and a fish bone diagram was used during the RCA.

Based on the RCA the most probable root cause is overpressure on the system at the moment of disconnecting the tubing by using a Tubesealer.

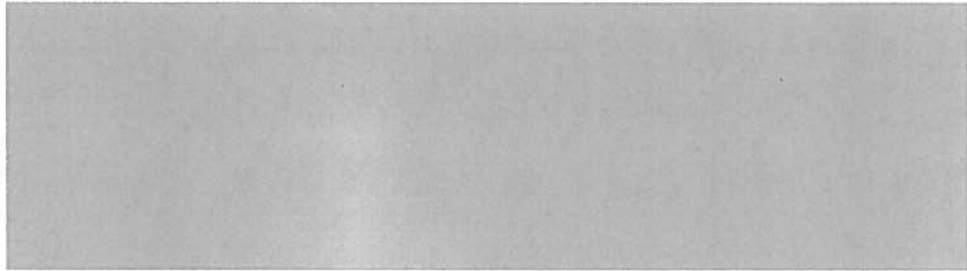
## 2. Abbreviations & Definitions

- BBio      Bilthoven Biologicals
- BSC      Biohazard cabinet IIB B regime in cleanroom D environment
- (Bio)      bioreactor used during the production of polio in A10;
- (Bio)      bioreactor used during the production of polio in A10;  
either Bio I or Bio
- BioCS      Process automation software to control and monitor USP  
processes
- CAPA      Corrective Action, Preventive Action
- CIP      Clean in Place
- C&S      Cleaning and Sterilisation department at BBio
- DSP      Downstream process; from harvest until inactivation
- PAPR      Powered Air Purifying Respirator
- RCA      Root cause analysis
- SIP      Sterilization in Place; in situ sterilization
- A10      Production facility at Bilthoven Biological which is used for  
monovalent polio bulk production
- USP      Upstream process; from cell suspension preparation until  
harvest.

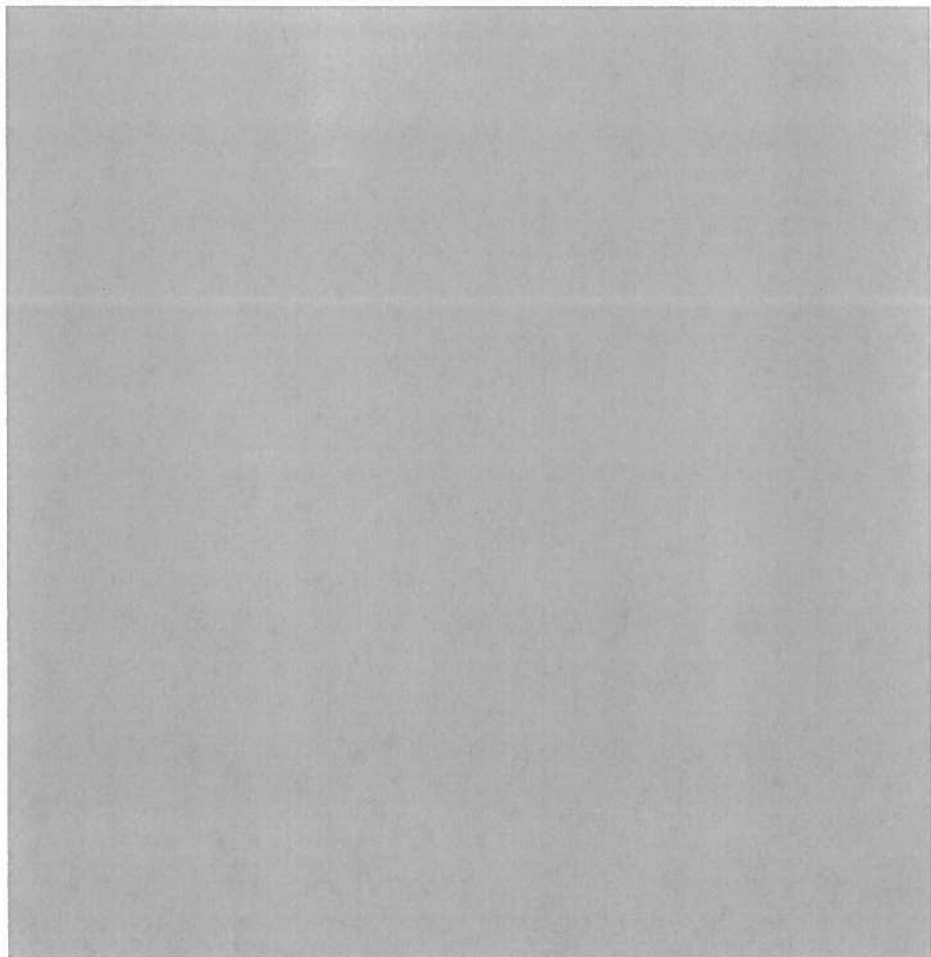
**3. Introduction**

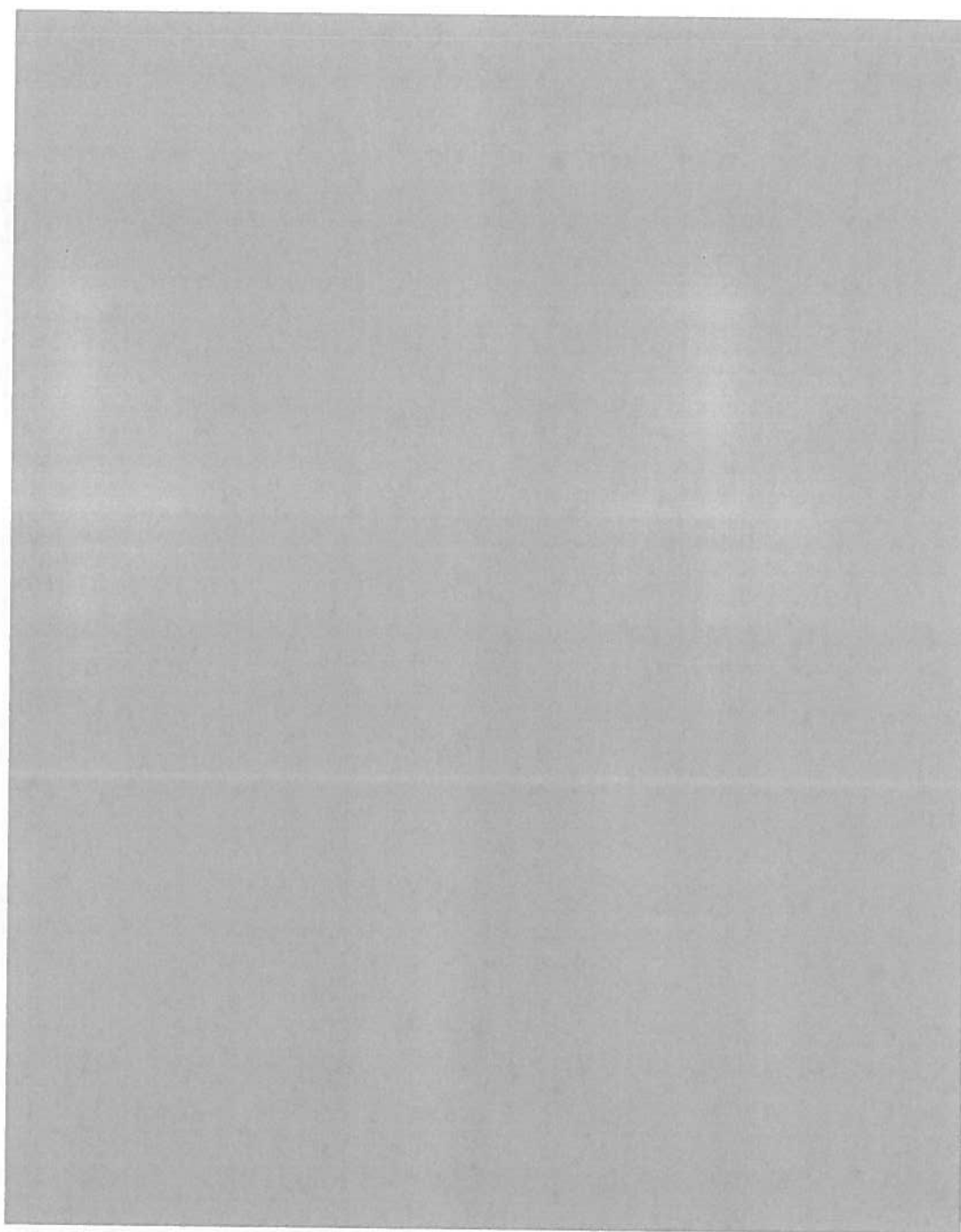
**3.1. Process description**

**3.1.1. USP**



**3.1.2. DSP**





**4. Description of the polio spill incident.**

**4.1. Process and equipment**

The current status of production process performed in the new facility, building A10 is Process Validation. The first step after [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

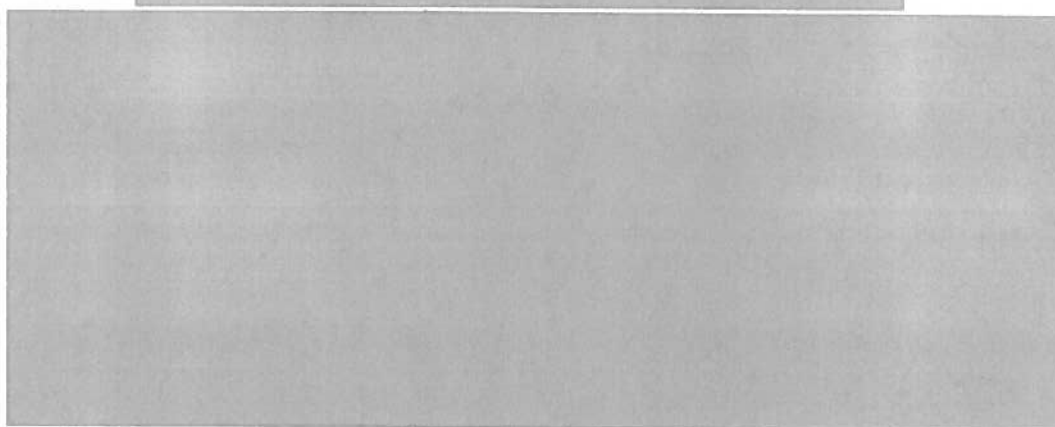


Figure 2: Schematic presentation of clarification polio in A10.

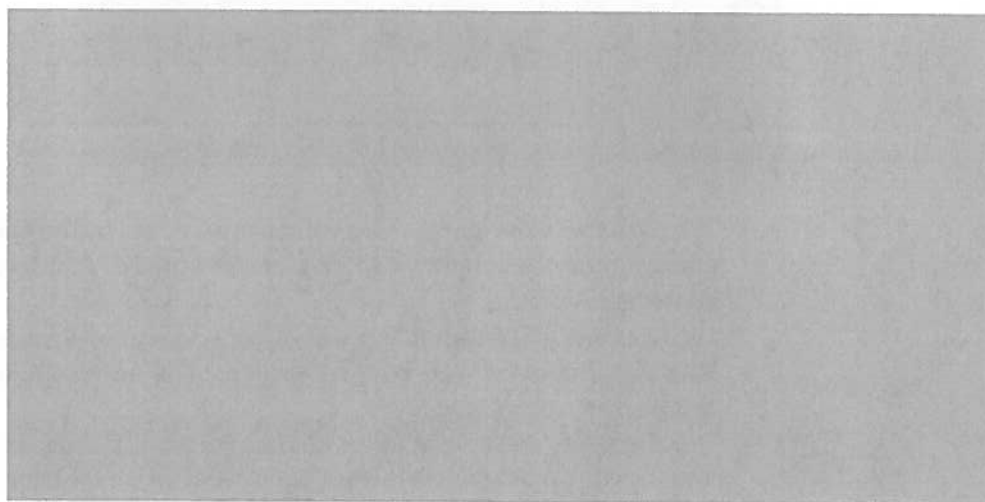


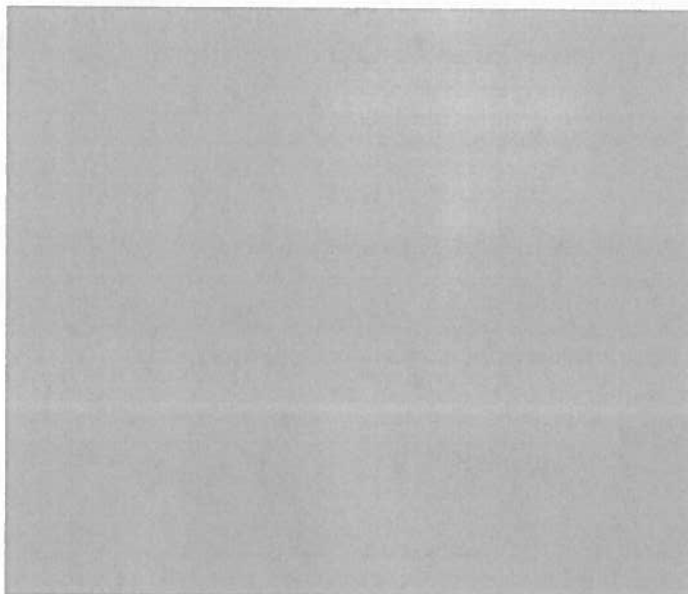
Photo 1: Example of sealed tube before cutting



[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] At that moment the seal started leaking which resulted in a polio spill. A volume of estimated 1.5 liter was sprayed through a small hole in the seal.

#### 4.2. Operators

In the production area two operators (A and B) were present at that moment, one of them (A) was close to the location of the spill(fig3). Although he was near the incident, no visible spots were detected on the clothing of the operator. The operators wore a double pair of gloves and safety glasses.



The tubing with the leakage was immediately closed by the operator, and management and biosafety officers were informed directly by using the intercom system.

The biosafety officers established a plan of action to prevent spreading of Polio virus out of the secondary containment (into the environment).

This plan of action included:

- Twice cleaning and disinfection with chlorine based disinfectant of the area and the equipment. Coveralls were put in destruction container in the production room where the spill occurred. Basic gowning was put in destruction container in gowning room, before shower.
- The operators showered out (shower is connected to the killtank) in containment.

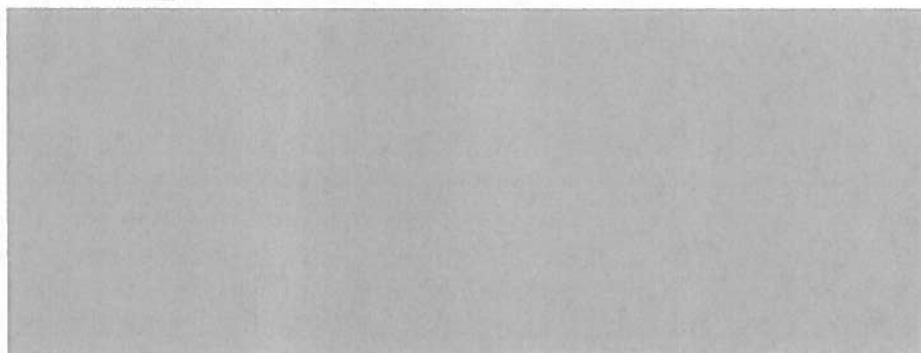
- The room, the corridor towards the shower and the shower itself were subsequently decontaminated by a third operator dressed in fully protecting gear including a Powered Air Purifying Respirator (PAPR), according procedure(SOP-49866).
- Notifying and making an appointment with the company doctor for the operators who were involved in the spill incident. These operators were instructed about a surveillance protocol (Appendix 1). They were also instructed about taking appropriate hygienic measures, and avoiding contacts with non vaccinated people
- All used materials including PPE's were disinfected by means of (on-suite) autoclaving.

## 5. Root cause Analysis

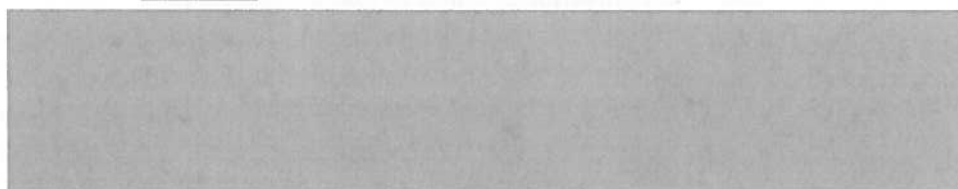
Root cause analysis was performed based on SOP- : Failure Investigation and Root Cause Analyses. The fish bone diagram was used during the RCA to investigate the six elements: man, machine, methods, material, measurements and environment. This chapter summarizes the investigated items and the result.

### 5.1. Investigation of equipment

#### 5.1.1.



#### 5.1.2. r

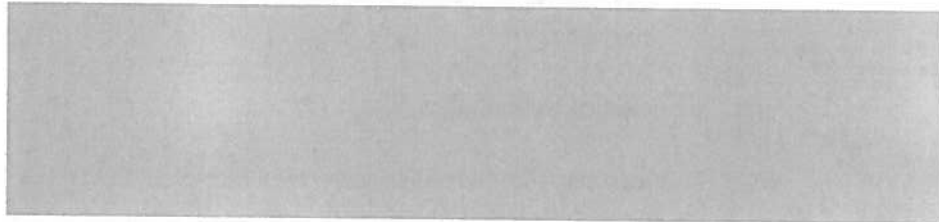


## **5.2. Investigation of material**

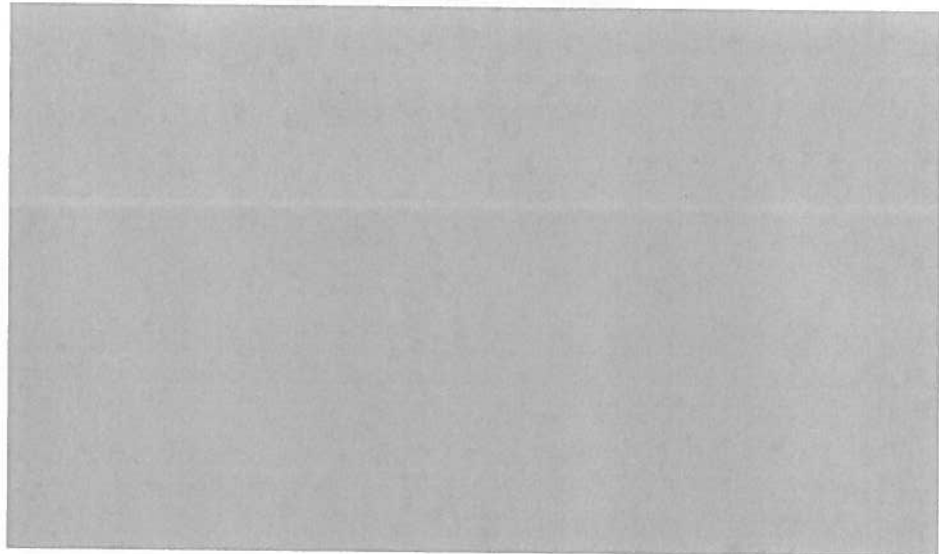
### **5.2.1. [REDACTED]**



### **5.2.2. Filter**



## **5.3. Investigation of methods**



## **5.4. Investigation of operator related actions**

The operators in A10 followed the procedures for this production step. All actions taken were according the procedures ([REDACTED]). During all handling in the containment area the operators wore a double pair of gloves and safety glasses. [REDACTED] is standard equipment within BBIO, where [REDACTED] is new technology. Within the production



department the experience in using and handling [REDACTED] is limited, especially when a deviation e.g. a blockage occurs.

#### 5.5. Investigation of documents

The production process for IPV is described in different procedures. The Batch Production Record (BPR-88402) is the detailed description for all relevant production steps in the production.

For the use of the [REDACTED] and the [REDACTED] separate instructions are available. By reviewing these documents it was noticed that some details were not described explicitly.

#### 5.6. Investigation of environment

The production process of polio is performed on two locations, building U4 and building A10. All operations with live Polio virus are performed in containment in pressurized rooms. The incident took place in A10 (Appendix 2). The cleanroom consists of a controlled area (BSL2 with additional HEPA filters on the exhaust). The cleanroom of this facility is class D environment and routinely monitored. No deviations were observed during this batch on cleanroom control (pressure and HVAC).

### 6. Outcome of RCA

RCA revealed that the spill occurred at the time of disconnecting the tubing between [REDACTED] and [REDACTED]. This activity is not a step of the production process. The emptying and disconnecting of the [REDACTED] are part of discarding used equipment. The activities in this situation were non standard. At that moment pressure on the system came to the fresh seal, resulting in leakage. This situation is the root cause of this event.

### 7. CAPA's

CAPA's will at least be defined for:

1. General training of operators on biosafety awareness
2. Adaptation of working instruction of [REDACTED], [REDACTED] and [REDACTED] with more detailed description of critical steps and controls with regard to biosafety.

3. Specific training on use of [REDACTED], [REDACTED] and [REDACTED] after adaptation of the working instruction.
4. Adaptation of Batch Production Record with critical steps and sign off when using [REDACTED], [REDACTED] and [REDACTED]
5. Risk Assessment on use of PAPR or mouth mask during handling with virus.

## 8. Appendix

### 8.1. Appendix 1: follow up protocol

#### Proposal: follow up protocol in case of an accidental exposure to poliovirus

Persons working with infectious poliovirus will be immunocompetent, fully vaccinated adults. In IPV production facilities the IPV schedule will be supplemented with an OPV boost, this will not be so for others.

Since GAPIII suggests the possibility of isolation of persons exposed to infectious PV2, a sampling and laboratory analysis schedule confirming or excluding poliovirus infection and secretion as soon as possible is advisable.

The proposed schedule includes as indicated below by the fat bleu +.

- Serum sample from day 1 and a serum from day 10-15: for immune response by polio serum neutralization and IgM or IgA.
- Feces and throat swab from day 4 or 5 and day 7 or 8 for poliovirus excretion, detection by PCR and culture.

Later samples such as day 30 and 60 only if any of the former shows signs of infection.

#### Sampling schedule: poliovirus infection after accidental exposure at day 1.

Day	1*	4/5	7/8	10/15	30*	60
Spill	+					
Serum	+			+	+	
Feces		+	+	+	+	+
Throat swab		+	+			

Spill: collect the following information on the spill:

- poliovirus type
- concentration
- infectivity

If possible, provide a spill sample to the lab.

#### Laboratory analysis at RIVM

Spill: collect spill if possible by pipetting or swab

- Polio-specific 5'-UTR PCR: check for detectability, type and Ct
- Culture: WHO protocol: inoculate on Rd and L20B cells: check for infectivity

Serum:

Polio SN test (takes 5 days)

Polio IgA / IgM (1 day)

- Timing: Test as serum pair

Measure: all or not exposure and infection

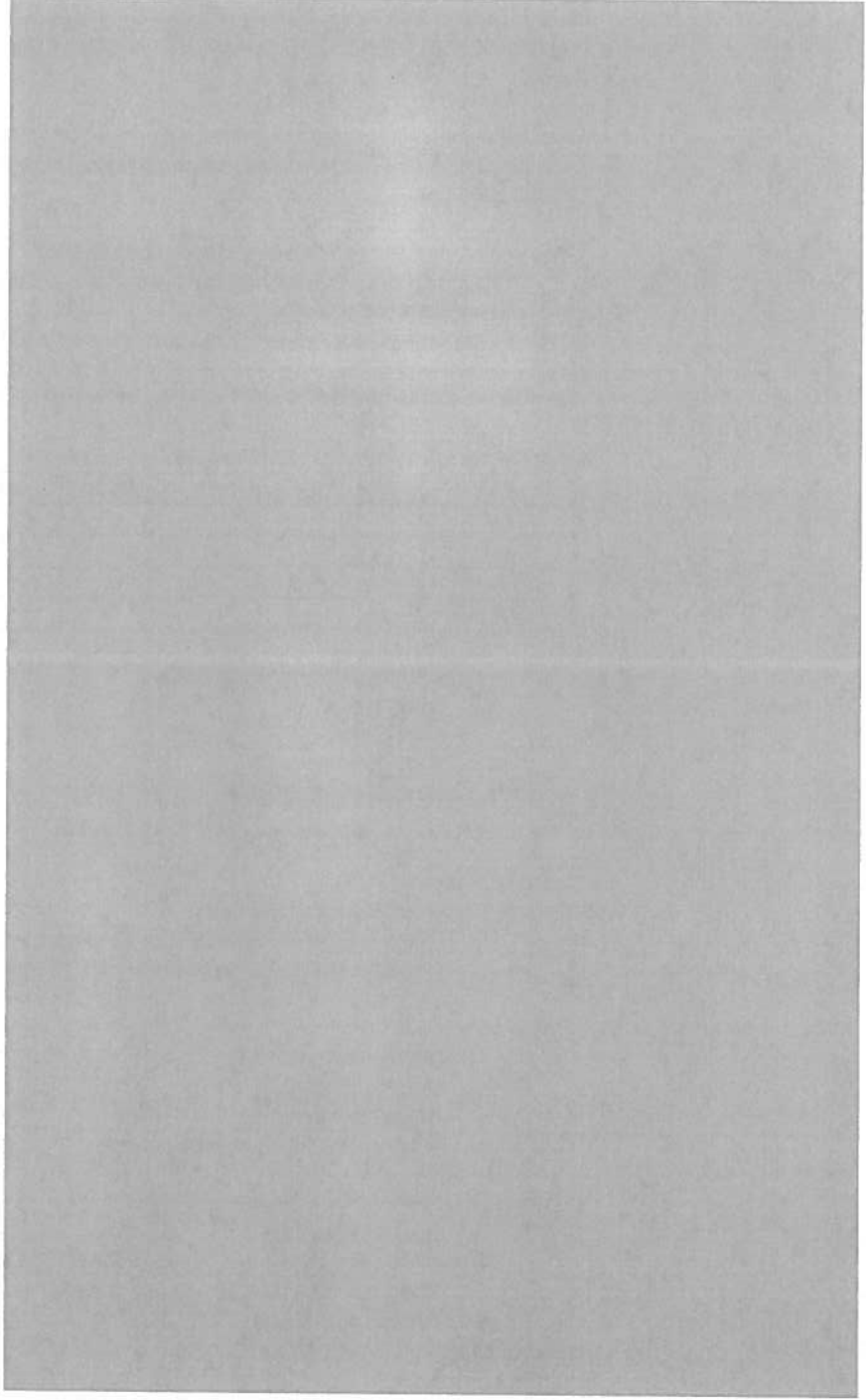
Throat swab: collect throat swab sample in GLY medium

- Type specific polio PCR
  - WHO culture protocol: inoculate on 2xRd and 2xL20B rollertubes.
- Timing: start upon arrival of the sample at the lab
- Measure: all or not excretion

Feces: collect feces or anal swab

- Type specific polioPCR

**8.2. Appendix 2: floorplan**







**Van:** [redacted]  
**Verzonden:** vrijdag 14 april 2017 17:38  
**Aan:** [redacted]  
**Onderwerp:** FW: Aanvullende info m.b.t spill 3 april 2017 bij BBio  
**Bijlagen:** opvolgprotocol polio.pdf

Ter info. De reactie van BBio op mijn aanvullende vragen.

Met groet, [redacted]

---

**Van:** [redacted] [mailto:[redacted]@bbio.nl]  
**Verzonden:** vrijdag 14 april 2017 17:01  
**Aan:** [redacted]  
**CC:** [redacted]  
**Onderwerp:** Aanvullende info m.b.t spill 3 april 2017 bij BBio

Geachte heer [redacted]

Naar aanleiding van uw telefonisch verzoek van heden morgen doe ik u hierbij de gevraagde informatie toekomen:

Een medewerker gaat in het polio opvolgprotocol (zie attachment) nadat de biosafety officer en het afdelingshoofd tot de conclusie komen dat er gerede kans is op persoonlijke besmetting.

De bedrijfsarts wordt altijd gewaarschuwd en ingelicht.

Vervolgens wordt het polio opvolgprotocol opgevolgd.

Naast uitleg over het opvolgprotocol worden de betrokken personen geïnformeerd over te nemen voorzorgsmaatregelen. De cursieve tekst krijgt de medewerker mee.

*Voorkom verspreiding.*

*Vooraf kleine nog niet gevaccineerde kinderen en mensen die –om wat voor reden dan ook- nooit zijn gevaccineerd lopen risico om het virus over te nemen en misschien zelfs te verspreiden.*

*Dat betekent in het kort, dat U ervoor moet zorgen dat het virus niet de kans krijgt om van U over te stappen naar iemand anders.*

*Het grootste gevaar ligt in de overdracht vanuit de ontlasting. U zult dus de twee weken na de poliospill wat extra hygiëne in acht moeten nemen. Zeker in de nabijheid van kleine (niet volledig gevaccineerde) kinderen en mensen met een immuunstoornis. Zorg dat er geen zichtbare resten achterblijven na ontlasting en maak de WC bril (ook de onderkant) en de pot na elke keer zorgvuldig schoon met een chloorhoudend middel (bleekwater 1:10 verdund).*

*Als het virus in het speeksel zit kan het worden overgedragen. Niet alleen door intensief kussen maar ook door hoesten en niezen. U zult dus de komende weken Uw lichamelijke contacten moeten beperken: dus niet kussen met ongevaccineerden. Wees voorzichtig- en bewaar afstand- met kleine (niet gevaccineerde) kinderen.*

Tevens worden er direct door de bedrijfsarts bloed en speekselmonsters genomen, conform het opvolgprotocol. De verdere afhandeling –het opsturen en analyseren van de monsters- verloopt via de bedrijfsarts en het RIVM(Cib/IDS) .

Indien een monster zoals in het huidige specifieke geval positief is, wordt de biosafety officer door de bedrijfsarts gebeld. (07 april 2017)

Het RIVM (Cib/ IDS) informeert het LCI. In dit geval is vervolgens besloten het poliodraaiboek LCI te volgen. De GGD is hierop op operationeel niveau actief en neemt maatregelen om verspreiding te voorkomen i.v.m. het volksgezondheidsrisico.

Op 10 april zijn na overleg met de bedrijfsarts en de beschikbare informatie van de testresultaten (ontlasting positief, keelwab negatief) de directe collega's door afdelingshoofd en biosafety officer geïnformeerd.

Hierop is ingegaan op vragen van de collega's en medegedeeld dat de kans op besmetting voor de collega's nihil is.

Tijdslijnen

03 april 2017 incident, twee medewerkers opgenomen in het opvolgprotocol.

07 april 2017 bedrijfsarts informeert de biosafety officer van BBio dat bij een medewerker poliovirus is aangetoond in het faeces monster. Doc. 3

Het keelwab monster was nog negatief.

07 april 2017 heeft Cib/IDS, LCI geïnformeerd en is het poliodraaiboek LCI door hen in werking gesteld.

Wij gaan er vanuit dat uw vragen hiermee afdoende zijn beantwoord.

Met vriendelijke groet / With kind regards,

[Redacted signature]

**Bilthoven Biologicals B.V.**

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9-13

Postbus 457 | 3720 AL | Bilthoven

T +31 30 [Redacted] | F +31 30 [Redacted]



**Bilthoven Biologicals**  
Cyrus Poonawalla Group



Please consider the environment before printing this E-mail

---

Disclaimer: <http://www.bbio.nl/disclaimer.php>



**Van:** [redacted] @bbio.nl  
**Verzonden:** woensdag 19 april 2017 23:11  
**Aan:** [redacted]  
**CC:** [redacted]  
**Onderwerp:** Re: Aanvullende info m.b.t spill 3 april 2017 bij BBio

Beste meneer [redacted]

Excuses voor de vertraagde reactie. Het antwoord was nog even ter verificatie voorgelegd aan het RIVM, aangezien het proposal door hun is opgesteld.

Het opgestuurde opvolgprotocol is nog een proposal maar wordt wel gevolgd. Het protocol is opgezet door RIVM ([redacted]). Het betreft een aangepaste versie op het opvolgprotocol, opgenomen in procedure 49866 paragraaf 7.3.1. Als zodanig maakt het onderdeel uit van kwaliteitssysteem.

In procedure 49866 staan de handelingen en de taken en verantwoordelijkheden beschreven voor wanneer zich een incident, ongeval of calamiteit voordoet, al dan niet met gevaarlijke stoffen zoals chemicaliën, biologische agentia (BA), GGO's, etc. Ook is aangegeven wanneer wie gealarmeerd of geraadpleegd moet worden.

De heer [redacted] streeft er naar om over enige maanden een definitieve versie gereed te hebben.

Ik zal u morgen nog even de procedure 48866 separaat toesturen.

Met vriendelijke groet, [redacted]  
QVerstuurd vanaf mijn iPhone

Op 19 apr. 2017 om 22:46 heeft [redacted] @igz.nl> het volgende geschreven:

Beste [redacted],

In mijn mailbericht van afgelopen vrijdag heb ik nog een aantal vervolgvragen gesteld.  
Graag ontvang ik daarop nog een reactie.

Met vriendelijke groet,

[redacted] | Senior Inspecteur  
[redacted]  
.....  
**Inspectie voor de Gezondheidszorg**  
**Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport**  
Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht  
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen  
.....  
T 088 1205000  
M 06 1 [redacted]  
E [redacted]@igz.nl  
I [www.igz.nl](http://www.igz.nl)  
.....  
<image002.png>

**Van:** [redacted]  
**Verzonden:** vrijdag 14 april 2017 17:39

Aan: [redacted]

CC: [redacted]

Onderwerp: RE: Aanvullende info m.b.t spill 3 april 2017 bij BBio

Beste [redacted]

Hartelijk dank voor de informatie en het opvolgprotocol.

Ik heb nog enkele vervolgvragen:

Ik zie bovenaan het protocol 'proposal' staan. Is dit een vastgesteld protocol? Zo ja, wanneer is het vastgesteld? Is het onderdeel van het biorisk kwaliteitssysteem?

De cursieve tekst zijn de maatregelen die een medewerker mee krijgt. Is dit ook onderdeel van een protocol? Ik ontvang graag een exemplaar van dat protocol.

Met vriendelijke groet,

[redacted] | Senior Inspecteur

.....  
**Inspectie voor de Gezondheidszorg**  
**Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport**  
Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht  
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen

.....  
T 088 1205000

M 06 [redacted]

E [redacted]@iqz.nl

I [www.iqz.nl](http://www.iqz.nl)

<image002.png>

Van: [redacted] [[mailto:\[redacted\]@bbio.nl](mailto:[redacted]@bbio.nl)]

Verzonden: vrijdag 14 april 2017 17:01

Aan: [redacted]

CC: [redacted]

Onderwerp: Aanvullende info m.b.t spill 3 april 2017 bij BBio

Geachte [redacted],

Dubbel met 3.0

**Van:** [redacted] @bbio.nl]  
**Verzonden:** woensdag 19 april 2017 9:32  
**Aan:** [redacted]  
**Onderwerp:** RE: Report on Incident analysis Polio spill BBio

Beste mevrouw [redacted]

Wat hier wordt bedoeld is dat deze handeling onderdeel is van het "opruimen" van de gebruikte materialen nadat de processtap (met product) is afgerond.

[redacted]. Nadat deze is afgerond wordt [redacted]  
[redacted] Tijdens deze handeling is het incident  
opgetreden.

Ik hoop dat uw vraag hiermee beantwoord is.

Met vriendelijke groet / With kind regards,

[redacted]  
[redacted]

**Bilthoven Biologicals B.V.**

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9-13

Postbus 457 | 3720 AL | Bilthoven

T +31 30 [redacted] | F +31 30 [redacted]



Bilthoven Biologicals  
Cyrus Poonawalla Group



Please consider the environment before printing this E-mail

**From:** [redacted] [mailto:\[redacted\]@igz.nl](mailto:[redacted]@igz.nl)

**Sent:** dinsdag 18 april 2017 13:07

**To:** [redacted]

**Subject:** RE: Report on Incident analysis Polio spill BBio

Dag [redacted],

Hartelijk dank voor het toesturen van het rapport. In het rapport wordt gesproken over het feit dat de bewuste stap, waarbij de lekkage is opgetreden, geen onderdeel uitmaakt van het proces. Dat roept bij mij de vraag op waar deze stap dan wel toebehoort. Behoort het bij de schoonmaakprocedure en waar moet deze dan uitgevoerd worden of moet het hele systeem na gebruik beschouwd worden als biologisch "besmet" afval. Ik zou daar graag nog een toelichting op ontvangen,

Met vriendelijke groet,

[redacted]  
[redacted]

**Toezichtseenheid Farmaceutische bedrijven**  
**Inspectie voor de Gezondheidszorg**  
**Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Sport**  
Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht/ Postbus 2518, 6401 DA Heerlen  
T telefoon : 088 120 5000  
M gsm : +31 6 [redacted]  
e-mail : [redacted]@igz.nl  
[www.igz.nl](http://www.igz.nl)

---

**Van:** [redacted] [mailto:[redacted]@bbio.nl]  
**Verzonden:** vrijdag 14 april 2017 19:18  
**Aan:** [redacted]  
**Onderwerp:** Report on Incident analysis Polio spill BBio

L.S.,

Hierbij doe ik U het rapport met de incident analyse van de poliospill bij BBio toekomen.

Met vriendelijke groet / With kind regards,

[redacted]  
[redacted]  
**Bilthoven Biologicals B.V.**

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9-13  
Postbus 457 | 3720 AL | Bilthoven  
T +31 30 [redacted] | F +31 30 [redacted]



**Bilthoven Biologicals**  
Cyrus Poonawalla Group



Please consider the environment before printing this E-mail

---

Disclaimer: <http://www.bbio.nl/disclaimer.php>

---

Vanaf 1 februari 2016 geldt bij IGZ legitimatieplicht voor bezoekers. Rijkspas, paspoort, identiteitskaart of rijbewijs worden als geldige legitimatie beschouwd.

Sinds 1 januari 2016 is het postadres van de Inspectie voor de Gezondheidszorg gewijzigd in: Postbus 2518 – 6401 DA Heerlen.

---

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is toegezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.  
This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message. The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

---

Disclaimer: <http://www.bbio.nl/disclaimer.php>

[redacted]  
**Van:** [redacted]  
**Verzonden:** donderdag 20 april 2017 11:21 [redacted]@bbio.nl]  
**Aan:** [redacted]  
**CC:** [redacted]  
**Onderwerp:** SOP-49866v06  
**Bijlagen:** SOP-49866v06.doc

Beste heer [redacted],

Hierbij, zoals toegezegd, de procedure m.b.t Instructies bij ongevallen, incidenten en calamiteiten.

Met vriendelijke groet / With kind regards,

[redacted]  
[redacted]

**Bilthoven Biologicals B.V.**

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9-13

Postbus 457 | 3720 AL | Bilthoven

T +31 30 [redacted] | F +31 30 [redacted]



**Bilthoven Biologicals**  
Cyrus Poonawalla Group



Please consider the environment before printing this E-mail

Disclaimer: <http://www.bbio.nl/disclaimer.php>





Oude Documentcode(s): SOP-22601

#### Wijzigingshistorie

Versie	Vrijgiftedatum	Gewijzigd
1	14-nov-2006	Nieuw document
2	11-sep-2008	Deze SOP vervangt alle (individuele) afdelingsgerichte calamiteitenprocedures binnen het BBio. SOP-22631 'Instructies bij Incidenten ... etc.' is vervallen en wordt door deze SOP-22601 vervangen.
3	30-jun-2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aanpassen (tekstueel) § 1 'Algemeen'</li> <li>- Vereenvoudigen van 2 procesflows (§6): 'Afhandeling v Incidenten ... etc.' en 'Afhandeling van ongevallen'</li> <li>- Toevoegen van kopje 'BCG' aan § 8 'Specifieke maatregelen'</li> <li>- Herzien onderscheid tussen grote- en kleine spills m.b.t. poliospill en aerosolvorming</li> <li>- Toevoegen TrackWise nummers aan oude SOP-nummers</li> </ul> Aanpassen kleurstelling 'posters'
4	17-jan-2012	Scope veranderd van NVI naar BBio. Afdelings- en functiebenamingen aangepast. Referenties naar procedures geactualiseerd. Lay-out verbeterd.
5	25-Feb-2014	<p>Toegevoegd: ophangen bordje "Besmet, niet betreden" bij spill locatie naar aanleiding van incident. Term BSO wordt gebruikt om zowel BVF als BSO aan te duiden.</p> <p>Nieuwe lay-out, afdelingsnamen geactualiseerd, nieuwe telefoonnummer.</p> <p>Paragraaf Preventief toegevoegd.</p> <p>Nieuwe Brieven Bedrijfsarts (logo).</p> <p>Verduidelijkt waar bijlage 1 opgehangen dient te worden. Bijlage 3 verduidelijkt.</p>
6		<p>7.2.1 verduidelijkt mobiel bellen naar noodnummers 030800 of 030274 voor telefoonnummers gezet waar toepasbaar wanneer gebeld wordt met mobiele telefoons.</p> <p>SOP nummers bij KAM-regels gezet</p> <p>Verantwoordelijkheden QHSE-medewerker aangepast</p>

#### Inhoudsopgave:

1	Algemeen .....	3
2	Doel .....	3
3	Reikwijdte .....	3
4	Verantwoordelijkheden .....	3
4.1	CEO .....	3





## Instructies bij Incidenten, Ongevallen en Calamiteiten

Versie: 6

Blad 2 van 21

4.2	Afdelingshoofd/plantmanager .....	3
4.3	Informant.....	4
4.4	Gebouwhoofd.....	4
4.5	Bedrijfshulpverlener (BHV-er)/SIE.....	4
4.6	Bedrijfsarts .....	4
4.7	Medewerker QHSE .....	5
4.8	Biosafety officer (BSO).....	5
4.9	Medewerker .....	5
5	<b>Definities/ Afkortingen .....</b>	<b>5</b>
5.1	Definities.....	5
5.2	Afkortingen.....	7
5.3	Samenhangende voorschriften .....	7
6	<b>Processflow .....</b>	<b>8</b>
6.1	Figuur 1. Afhandeling van Ongevallen.....	8
6.2	Figuur 2. Afhandeling van incidenten, calamiteiten en besmettingen & spills.....	9
7	<b>Procedure.....</b>	<b>10</b>
7.1	Preventief .....	10
7.2	Procedure bij acute situaties .....	10
7.3	Specifieke maatregelen .....	14
8	<b>Bijlagen (10 stuks).....</b>	<b>16</b>
8.1	Bijlage 1: Telefoonnummers voor het melden van incidenten, ongevallen of calamiteiten	17
8.2	Bijlage 2. Opruimen Spills Biologische Agentia, verlenen van Eerste hulp & Ontsmetten	18
8.3	Bijlage 3: Opruimen Spills van gevaarlijke stoffen & verlenen van Eerste hulp.....	19
8.4	Bijlage 4: Microbiologische aspecten tav Vaccinproductie .....	20
8.5	Bijlage 5 t/m 10: Brieven Bedrijfsarts .....	20





## 1 Algemeen

In deze procedure staan de handelingen en de taken en verantwoordelijkheden beschreven voor wanneer zich een incident, ongeval of calamiteit voordoet, al dan niet met gevaarlijke stoffen zoals chemicaliën, biologische agentia (BA), GGO's, etc. Ook is aangegeven wanneer wie gealarmeerd of geraadpleegd moet worden (fig.1 en 2). Deze SOP is een aanvulling op en sluit aan op KAM-regel 025 SOP-75919.

In deze SOP zijn 3 posters opgenomen, die in crisissituaties als geheugensteun kunnen dienen:

- Poster 1 (bijlage 1) dient in ruimten van BBio te zijn opgehangen waar een telefoon aanwezig is.
- Poster 2 en 3 (bijlagen 2 en 3) dienen in alle lab- en productieruimten te zijn opgehangen waar gewerkt wordt onder (mogelijk) risicovolle situaties en/of waar gevaarlijke stoffen aanwezig zijn

Let op: In situaties/omstandigheden waarin deze SOP niet voorziet is het afdelingshoofd beslissingsbevoegdheid om snel in te grijpen. Hierbij worden de aanwijzingen van het bedrijfsnoodplan gevolgd.

In ernstige crisissituaties dient direct het MT gealarmeerd te worden. De CEO heeft de (eind)verantwoording, zie ook § 4.1.

## 2 Doel

Het inperken van (verdere) uitbreiding van schade aan mens, milieu en bedrijf én gestructureerd ingrijpen c.q. hulpverlening en afhandelen van incidenten, ongevallen en calamiteiten.  
Dit laatste is om evaluaties inzichtelijk te maken en in het vervolg risico's zo veel mogelijk te beperken.

## 3 Reikwijdte

De procedure is van toepassing op alle afdelingen en personen binnen BBio.

## 4 Verantwoordelijkheden

Verantwoordelijkheden van de direct betrokken personen die een belangrijke rol vervullen bij het voorkomen en oplossen van een incident, ongeval of calamiteit worden benoemd.

### 4.1 CEO

- heeft de algehele (eind)verantwoordelijkheid
- neemt beslissingen waarin deze procedure niet voorziet

### 4.2 Afdelingshoofd/plantmanager

- heeft de verantwoordelijkheid om te zorgen voor voldoende veiligheid in de werksituatie, de toegang en inrichting van alle werkruimten zoals kantoren of productieruimten, het op orde zijn en onderhouden van apparatuur/installaties, waar nodig het ter beschikking stellen van persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM) en training en voorlichting van de medewerkers
- dient op de poster met telefoonnummers (bijlage 1, dit hoeft geen GxP-print te zijn) zijn eigen telefoonnummer in te vullen, te ondertekenen en in elke ruimte te (laten) ophangen waar een telefoon beschikbaar is. Voor overige ruimtes beslist het afdelingshoofd over de noodzaak van het ophangen van



## Instructies bij Incidenten, Ongevallen en Calamiteiten

Versie: 6

Blad 4 van 21

de bijlage. Let op: Bij wijziging van afdelingshoofd moet het telefoonnummer op deze poster aangepast en vervangen worden.

- ophangen van de posters (bijlage 2 en bijlage 3) in de laboratorium- en productieruimten: waar nodig
- heeft de plicht om te zorgen dat de KAM-regels en andere procedures die nodig zijn om de veiligheid te vergroten en risico's te beperken, binnen de afdeling bekend zijn
- heeft na een incident, ongeval of calamiteit de zorg voor het melden bij QHSE door middel van het invullen van een formulier Melding Ongevallen - via BBio Intranet /startpagina - en voor de afhandeling van alle daaruit voortkomende acties, incl. afhandeling van eventuele medische begeleiding
- kan bij een calamiteit besluiten om, zo mogelijk in overleg met het gebouwhoofd en/of andere algemene hulpverlenende (bedrijfs)instanties, zijn gebouw te ontruimen.
- onderhoudt indien nodig en gewenst contact over het voorval met de BSO, bedrijfsarts, maintenance/storingsdienst en eventuele andere betrokken afdelingen.
- geeft de ruimte(n) vrij na het opruimen van een kleine spill, na een grote spill wordt de ruimte vrijgegeven door de BSO, zie § 4.8.
- dient bij afwezigheid voor adequate vervanging te zorgen

## 4.3 Informant

- Eén of meerdere door het afdelingshoofd benoemde medewerker(s) die de risico's kunnen schatten voor het betreden van geel en rood gekenmerkte ruimten (zie KAM-regel 020 SOP-75918)
- beoordeelt of - en zo ja, in welke mate - het verantwoord is dat de hulpverlener(s) bedrijfsruimten kunnen betreden en welke risico's daaraan gekoppeld zijn om o.a. reddende hulp te verlenen
- vervangt bij afwezigheid het afdelingshoofd bij incident, ongeval of calamiteit

## 4.4 Gebouwhoofd

- heeft de taak om in geval van ernstig gevaar of calamiteit het gebouw te (laten) ontruimen en de aanwezige mensen te (laten) evacueren, dit al-dan-niet in overleg met hulpverlenende instantie(s)
- heeft de taak om te adviseren/intermediëren tussen de hulpverlenende instantie(s) en de medewerkers en vakspecialisten m.b.t. het veiligstellen van middelen, apparatuur en gebouw.

## 4.5 Bedrijfshulpverlener (BHV-er)/SIE

- heeft als taak om, waar nodig, eerste hulp te verlenen en het slachtoffer bij te staan tot er (professionele) medische hulp komt of te begeleiden op transport naar ziekenhuis of arts
- heeft tot taak om, indien nodig, professionele medische- of andere hulp in te roepen
- heeft een controlerende taak bij de ontruiming van een gebouw(deel) bij akoestische alarmmelding

## 4.6 Bedrijfsarts

- heeft een taak van medische begeleiding bij ongevallen, hij neemt een beslissing (op voorhand) van de wijze van medische behandeling van een slachtoffer
- is betrokken bij de opvolging van de behandeling na het voorval
- onderhoudt contacten met de behandelende arts(en) en de laboratoria die analyses uitvoeren in het onderzoek naar (evt. grootschalige) besmetting en infectie van medewerker(s)
- draagt zorg voor terugkoppeling naar de betrokkenen: hij/zij meldt medische uitslagen aan de getroffen en een (geanonimiseerd) overzicht naar het afdelingshoofd



#### 4.7 Medewerker QHSE

- roept waar nodig hulp in van de biosafety officer
- is verantwoordelijk voor eventuele melding naar het bevoegd gezag
- verleent indien nodig assistentie tijdens het afhandelen van het voorval
- draagt zorg voor de administratieve afhandeling van het voorval, welke tot doel heeft het opheffen c.q. verbeteren van de gevaarlijke situatie en voorkomen van herhaling (zie KAM-015 SOP-75911)

#### 4.8 Biosafety officer (BSO)

- draagt zorg voor een juiste afhandeling van het voorval en voor een eventuele melding naar het bevoegd gezag
- verleent indien nodig daadwerkelijk assistentie tijdens het afhandelen van het voorval
- adviseert de CEO en het afdelingshoofd in de te nemen maatregelen zowel voor het afhandelen van het voorval als ter verbetering en ter voorkoming van herhaling
- geeft na een grote spill geeft de ruimten vrij als alles adequaat is opgeruimd.

#### 4.9 Medewerker

- dient bij het uitvoeren van werkzaamheden de nodige voorzichtigheid en zorgvuldigheid in acht te nemen en zorg te dragen voor zijn eigen veiligheid en gezondheid én die van andere personen op de werkplek of nabije omgeving, hierbij betracht hij/zij algemene hygiëne, orde en netheid
- heeft de plicht om te zorgen dat KAM-regels en andere procedures die nodig zijn om de veiligheid te vergroten en risico's te beperken bij hem/haar bekend zijn
- meldt een incident zo spoedig mogelijk, maar in ieder geval binnen één werkdag, bij zijn Afdelingshoofd en zo nodig de BSO, de medewerker volgt de instructies op van afdelingshoofd en BSO
- gebruikt en onderhoudt de PBM's (Persoonlijke Beschermings Middelen)

### 5 Definities/ Afkortingen

#### 5.1 Definities

##### Incident:

Een ongewilde verstoring van het normale proces die schade kan opleveren of gevaar voor personen en/of het milieu.

##### Ongeval:

Een ongewilde gebeurtenis, waarbij persoonlijk letsel is ontstaan (verwonding, besmetting, verwarring) en welke al dan niet ziekteverzuim of eventueel overlijden tot gevolg heeft.

##### Calamiteit:

Een ramp waardoor een ernstige verstoring van de algemene veiligheid is ontstaan, waarbij het leven of de gezondheid van personen, het milieu of grote materiële belangen in ernstige mate worden bedreigd en waarbij een gecoördineerde inzet van diensten en organisaties van verschillende disciplines vereist is. Daarnaast geldt t.a.v. Biologische Agentia (BA) dat de grens van de zgn. secundaire containment wordt verbroken, dit houdt in dat BA buiten het laboratorium of de productieruimte kunnen geraken.

##### Milieu-Incident

Een ongewilde emissie van gevaarlijke stoffen naar bodem, lucht of water die leidt tot overschrijding van de milieueisen voor het Antonie van Leeuwenhoek terrein, ALT

PBM (Persoonlijke beschermingsmiddelen)

Hulpmiddelen die de risico's t.a.v. verwonding of besmetting voor de drager/gebruiker kan beperken zoals bril, masker, handschoenen, laarzen, overall, adembescherming, etc.

Gevaarlijke stoffen

Stoffen, mengsels of oplossingen van stoffen waaraan werknemers of andere personen worden of kunnen worden blootgesteld, die vanwege hun eigenschappen een gevaar voor de veiligheid of gezondheid kunnen opleveren (vrij naar ARBO-besluit. Artikel 4.1. Definities).

Biologisch agens (BA)

Al dan niet genetisch gemodificeerde celculturen, endoparasieten en micro-organismen (inclusief virussen), deze organismen zijn in staat om bij mens, dier en/of plant een infectie, allergie dan wel andere gezondheids- en/of milieuschade te veroorzaken.

Genetisch Gemodificeerde Organismen (GGO's)

Levende organismen waarvan het genetisch materiaal is veranderd op een wijze die van nature niet mogelijk is door voortplanting of recombinatie én die het vermogen bezitten dat genetisch materiaal te vermenigvuldigen of over te dragen (Besluit GGO, Art. 1)

Besmetting

Het overgaan van ziekte verwekkende micro-organisme(n) of andere schadelijke stoffen op mens, dier of materiaal

Spill

Gemorst materiaal dat gevaar veroorzaakt in de vorm van verontreiniging, schade of besmetting buiten het primaire containment, een spill kan van microbiologische of chemische aard zijn. De spills worden verdeeld in grote en in kleine spills.

Spill-kit

Een box met hulpmiddelen om gemorst materiaal (spill) te verwijderen, in te dammen en/of te desinfecteren, dit is afhankelijk van de aard van de verontreiniging of besmetting m.b.v. deze hulpmiddelen wordt de spill veilig opgeruimd en afgevoerd

Primair Containment

De binnenste verpakking of omhulling die in direct contact met de gevaarlijke stof is of kan komen. Deze schermt de stof af van de omgeving, dit kan ook apparatuur zijn: bijv. bij open handelingen fungeert de biologische veiligheidskast als primair containment

Secundair Containment

De buitenste/volgende laag van omhulling om het primaire containment van een gevaarlijke stof dit kan de verpakking zijn of bijvoorbeeld de ruimte zijn waarin primair containment-apparatuur staat opgesteld



## 5.2 Afkortingen

BA	Biologisch Agens of Biologische Agentia
BBA	Besluit Biologische Agentia
BHV	Bedrijfshulpverlener (voorheen EHBO)
BSDS	Biological Safety Data Sheet
BSO of BVF	Biosafety Officer resp. Biologische veiligheidsfunctionaris
BVK of BHK	Biologisch Veiligheids Kabinet of Bio Hazard Kast
GGO	Genetisch Gemodificeerd Organisme
IGZ	Inspectie Gezondheidszorg
KAM-regel	Kwaliteit, ARBO, Milieu regel
LAF (kast)	Laminair Air Flow (kast voor kiemvrije werkomgeving d.m.v. luchtstromen)
(M)SDS	(Material) Safety Data Sheet (idem als VIB)
PBM	Persoonlijke beschermingsmiddelen
QHSE	Quality, Health, Safety and Environment
SIE	Snel inzetbare EHBO
UMC	(Utrechts) Universitair Medisch Centrum
VIB	Veiligheidsinformatieblad
VWS	(Ministerie van) Volksgezondheid, Welzijn en Sport
VRS	Vaccinatie registratiesysteem

## 5.3 Samenhangende voorschriften

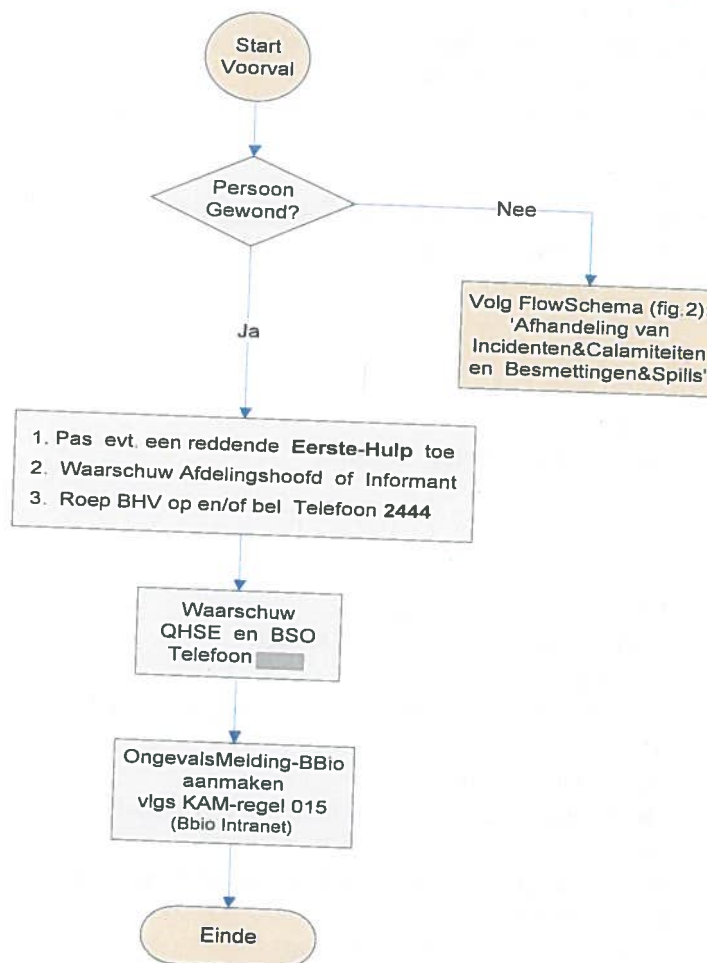
KAM-000		Algemene Veiligheidsregels
KAM-003	SOP-75903	Veilig werken met gevaarlijke stoffen
KAM-007	SOP-75904	Regeling gevaarlijk afval
KAM-008	SOP-75907	Richtlijn voor het afvoeren van afval uit (micro)biologisch laboratoriumruimten
KAM-013	SOP-75908	Biologische veiligheid
KAM-015	SOP-75911	Melden van Ongevallen, Incidenten & onveilige situaties
KAM-018	SOP-75917	Alleen werkenden
KAM-020	SOP-75918	Toegangsregeling laboratoriumruimten ALT met kleurenmerken
KAM-025	SOP-75919	Incidentenregeling
Bedrijfsnoodplan		Q:\Bbio-General\ARBO en Milieu\ ...
Vaccinatiebeleid ALT		Intranet
SOP-49266		Procedurevoorschrift reiniging en desinfectie ruimten binnen BBio
SOP-50224		Gebruik ethanol als desinfectans
PLN-41389		Uitgassing cleanroomblok G1, m.u.v. het BCG-blok, met behulp van VHP
SOP-49760		Uitgassen productieruimten afdeling Pilot plant
SOP-48470		Toegangs- en gedragsregels Bilthoven Biologicals
SOP-51734		SPILL-KIT : Inhoudsopgave en korte Gebruiksaanwijzing
SPC-55651		SPILL-kit: Inhoudsopgave



## 6 Processflow

### 6.1 Figuur 1. Afhandeling van Ongevallen

Bij Calamiteiten volg óók de posters uit Bijlage 2 en 3!

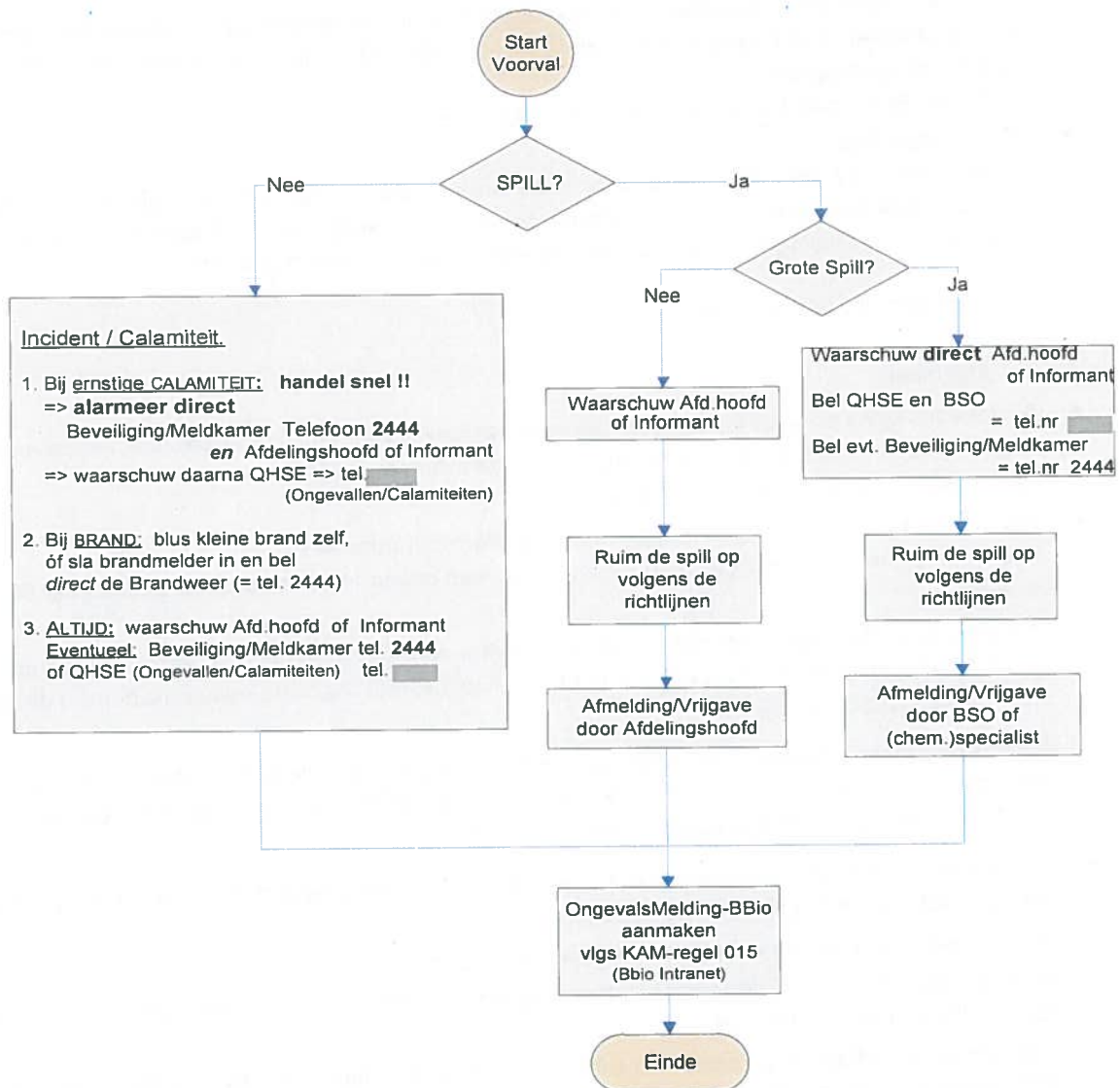






## 6.2 Figuur 2. Afhandeling van incidenten, calamiteiten en besmettingen & spills.

Bij calamiteiten volg óók de posters uit Bijlage 2 en 3!





## 7 Procedure

### 7.1 Preventief

- Voorkom incidenten, ongevallen en calamiteiten door je van tevoren op de hoogte te stellen van (onder andere) KAM-regels, BSBD-en en MSDS-en zodat je bekend bent met de risico's en voorzorgsmaatregelen.
- Gebruik PBM's zoals beschreven en waar nodig.
- Werk zorgvuldig.
- Voor afdelingshoofden: hang posters op in de werkruimten. Bijlage 1 hoort in alle ruimten waar een telefoon beschikbaar is. Bij overige ruimten beslist het afdelingshoofd. bijlagen 2 en 3 horen in ruimten waar en/of met biologische agentia en/of chemische stoffen wordt gewerkt.

### 7.2 Procedure bij acute situaties

#### 7.2.1 Algemeen

- Bij verwondingen en (vermoeden van) besmettingen => verder letsel of uitbreiding zoveel mogelijk beperken, BHV waarschuwen via het algemene Alarmnummer 2444. Daarna kijken hoe verdere schade te beperken.
- Kijk of er groot alarm geslagen moet worden via alarmnummer 2444  
Voor (micro)-biologische ongevallen, besmettingen en milieu-incidenten direct bellen naar BSO en QHSE nr. [redacted]
- Wanneer er mobiel wordt gebeld zet het netnummer voor het nummer. Dus voor het alarmnummer 030274 2444, en voor (micro)-biologische ongevallen, besmettingen en milieu-incidenten direct bellen naar BSO en QHSE 030800 4611.
- Zie ook de poster in bijlage 1 met telefoonnummers, de posters in de bijlagen 2 en 3 die zijn opgehangen op risicovolle plekken (zie § 1) én de posters 'Ontruimingsplan-BBio' die op centrale plaatsen in de gebouwen zijn opgehangen
- Bij besmetting: voorkom uitbreiding, d.w.z. versleping /verspreiding buiten het besmette gebied. Markeer het besmette gebied of de besmette ruimte.
- Zo min mogelijk personen in het besmette/vervuilde gebied
- Als je zelf getroffen wordt door een incident, ongeval of calamiteit of als je hulp verleend: verlies je eigen veiligheid niet uit het oog!
- Ingeval van gelijktijdige c.q. complexe problemen of tegenstrijdige instructies, beslissen de brandweer, BSO en het afdelingshoofd/plantmanager al naar gelang de aard van de situatie
- De medewerker(s) mogen de locatie pas verlaten na toestemming van management of BSO
- Na al deze gevallen dient formulier "Ongeval Meldingen BBio" (via Innesto/startpagina of KAM-regel 15 SOP-75911) ingediend te worden

#### NB:

- Nummer 030274 2444 is het 'algemene' alarmnummer (portiersloge), deze is 24 uur per dag bemand





- nummer 030800 is het nummer van QHSE en geldt voor incidenten en ongevallen met gevaarlijke stoffen en biologische agentia, besmettingen en voor milieuongevallen die gevaar opleveren en direct zorg behoeven.

#### 7.2.2 Brand

- Probeer een kleine brand te blussen. Indien dit niet (snel) lukt, sla alarm zoals bij grote brand en verlaat de ruimte of het gebouw
- Bij grote brand: sla alarm, druk de brandmelder in of bel de brandweer (toestel 2444). Wanneer het brandalarm (sirene) nog niet loeit: waarschuw collega's en het afdelingshoofd/plantmanager
- Verlaat de ruimte of gebouw, indien mogelijk via de normale route
- Hanteer de normale omkleedprocedure, als de ruimte of gebouw verlaten wordt via een nooduitgang dan boven/overkleding en toebehoren zoals handschoenen, (veiligheid)bril, masker, etc. *in* de locatie achterlaten
- Verzamel op de afgesproken verzamelplek
- BHV-ers van de betreffende locatie controleren of iedereen de ruimte of gebouw heeft verlaten. Zij melden zich bij het (gedelegeerd) afdelingshoofd/plantmanager

#### 7.2.3 Snij of Prikaccident

- Laat de wond goed (uit)bloeden
- Roep direct de BHV-er op en waarschuw het afdelingshoofd/plantmanager, in het geval van (micro)biologische besmetting waarschuw direct de BSO
- Desinfecteer de wond met ethanol (minimaal 70%)
- Verlaat de afdeling of plant volgens de normale omkleedprocedure

#### 7.2.4 Besmetting (microbiologisch of chemisch) van de slijmvliezen

- Waarschuw zo snel mogelijk het afdelingshoofd/plantmanager, roep eventueel een BHV-er op, bij (micro)biologische besmetting: waarschuw ook de BSO
- Voor zover van toepassing: ga naar de omkleedsluis en doe de bril en de mondkap af
- Indien de ogen besmet zijn:  
Spoel de ogen met een oogdouchefles, gebruik per oog één fles. Gebruik eventueel meerdere flessen
- Indien de mond besmet is:  
Spoel de mond herhaaldelijk met water gedurende 5 min en spuug dit uit
- Leg de bril in een desinfectiebad en doe de mondkap in de afvalcontainer
- Blijf in deze locatie, verlaat de locatie pas na toestemming van de BSO en/of afdelingshoofd!

#### 7.2.5 Besmetting (microbiologisch of chemisch) van intacte huid

- Waarschuw zo snel mogelijk het afdelingshoofd/plantmanager, roep eventueel een BHV-er op, bij (micro)biologische besmetting waarschuw ook de BSO
- In geval van (micro)biologische besmetting, desinfecteer de huid met ethanol (minstens 70%), in geval van chemische/agressieve stoffen, reinig de huid met veel water
- Blijf in deze locatie, verlaat de locatie pas na toestemming van de BSO en/of afdelingshoofd!



#### 7.2.6 Besmetting (microbiologisch of chemisch) van kleding

- Waarschuw zo snel mogelijk het afdelingshoofd/plantmanager, bij (micro)biologische besmetting waarschuw ook de BSO.
- Waar nodig, hanteer de kledingprocedure uitgaand.
- Bij chemische verontreiniging: eventueel eerst afspoelen met water, kleding uittrekken en jezelf reinigen met veel water.
- Doe de kleding in een wascontainer, voer deze direct af. Autoclaveer in geval van (micro)biologische besmetting.
- Controleer de basiskleding op mogelijke besmetting. Indien die ook besmet is, trek deze in de betreffende containment/locatie uit (ook het ondergoed) en overleg of je moet douchen
- Spuit de hele douche schoon en douche jezelf hierna af
- Doe de handdoek in de wasmand
- Trek schone basiskleding aan en volg verder de normale omkleedprocedure
- Laat de schoonmaakdienst de douche schoonmaken volgens de schoonmaakprocedure
- Blijf in deze locatie, verlaat de ruimte pas na toestemming van de BSO en/of afdelingshoofd!

#### 7.2.7 Spill's (microbiologisch of chemisch): Kleine hoeveelheden

Kleine hoeveelheden zijn volumes van i.h.a.  $\leq 10$  ml (aan te geven door het Afdelingshoofd, gebaseerd op risico van GGO/BA), en zonder aanzienlijke besmetting of chemische verontreiniging. Gebruik zo nodig materiaal uit de Spill-kit

Wees voorzichtig, ga zorgvuldig te werk en denk aan risico's m.b.t. veiligheid!

- Waarschuw het afdelingshoofd/plantmanager, bij (micro)biologische besmetting waarschuw ook de BSO.
- Markeer de ruimte als besmet met een bordje 'Besmet, Niet betreden'.
- Dek de gemorste vloeistof af met een tissue, bij BA desinfecteer met Actisan 1 tablet/liter en laat voldoende inwerken
- Ruim de gemorste vloeistof met tissues op
- Desinfecteer het oppervlak met Actisan 1 tablet/liter bij (micro)biologische besmetting, danwel reiniging met een geschikt (chemisch) middel bij gevaarlijke/chemische verontreiniging
- Desinfecteer resp. reinig de handschoenen



### 7.2.8 Spill's (microbiologisch of chemisch): Grote hoeveelheden

Grote hoeveelheden zijn volumes van  $\geq 10$  ml (aan te geven door het Afdelingshoofd) en alle volumes van polio besmetting, aanzienlijke aerosolvorming. Gebruik zo nodig materiaal uit de Spill-kit  
Wellicht ten overvloede: wees voorzichtig, ga zorgvuldig te werk en denk aan risico's m.b.t. veiligheid!!

- Waarschuw zo snel mogelijk het afdelingshoofd/plantmanager, bij (micro)biologische besmetting waarschuw ook de BSO

Controleer of de vloeistof in te dammen is.

Als de Chemische- of (micro)biologische-vloeistof (= BA) wel in te dammen is:

- Gebruik materiaal uit de Spill-kit (zie SPC-55651)
- Dam de vloeistof in met tissues, worsten of pig-mats
- Bij chemische verontreiniging: Raadpleeg altijd de MSDS, gebruik het geschikte middel uit de spill-kit op de gemorste vloeistof, bij BA giet Actisan (1 tablet/liter) uit over de spill en laat dit 1 uur inwerken
- Waarschuw de aanwezigen op de afdeling c.q. in de plant met behulp van de telefoon
- Bij terugkeer na de inwerktijd van de desinfectans: betreedt de afdeling/plant in beschermende kleding (kledingprocedure besmet) en met adembescherming
- Ruim de pasta op
- Bij BA, desinfecteer de plek (nogmaals) met desinfectans
- Het BA-afval wordt voorzien van een loodje "besmet", dit blijft voorsnog binnen de afdeling c.q. containment totdat bekend is hoe het materiaal afgevoerd moet worden het chemisch afval afvoeren via de geëigende procedure.
- Laat de ruimte schoonmaken volgens schoonmaakprocedure

Als de (micro)biologische-vloeistof niet in te dammen is:

- Verlaat dan de ruimte maar blijf in de nabijheid c.q. op de centrale gang van de afdeling
- Waarschuw alle aanwezigen binnen de afdelingsruimte / plant met behulp van de telefoon
- Deze verlaten vóór de besmette perso(o)n(en) de locatie volgens normale procedure
- De persoon of personen die in de besmette ruimte zijn geweest verlaten de locatie als laatste met in achtneming van de kledingprocedure besmet (zie 7.2.6)
- De vloeistof moet behandeld worden met desinfectans, hiervoor moet de locatie betreden worden met adembescherming en beschermende kleding
- Nadat iedereen de afdeling/plant heeft verlaten kan/kunnen de ruimte(n) nu uitgestast worden
- Na de uitgasprocedure kan de vloeistof opgeruimd worden.
- Laat de ruimte(n) schoonmaken volgens de schoonmaakprocedure

In geval van (vaste) chemische stoffen:

- Volg de procedure en gebruik materiaal uit de Spill-kit gebruik het geschikte middel uit de spill-kit op de gemorste stof en laat dit voldoende tijd inwerken (zie SPC-55651)
- Raadpleeg altijd de MSDS
- Waarschuw het afdelingshoofd/plantmanager
- Het chemisch afval afvoeren via de geëigende procedure, zie ook KAM-regel 007 SOP-75904
- Laat zonodig de ruimte(n) schoonmaken volgens de schoonmaakprocedure



#### 7.2.9 Aerosol- of Dampvorming (microbiologisch en/of chemisch)

Ga er altijd vanuit dat de hele ruimte besmet is!

- Waarschuw zo snel mogelijk het afdelingshoofd/plantmanager, bij (micro)biologische besmetting waarschuw ook de BSO.
- Het Afdelingshoofd bepaalt of de aerosol- of dampvorming als grote Spill beschouwd moet worden, daarbij moet een overeenkomstige aanpak gevolgd worden
- Verlaat de ruimte maar blijf in de nabijheid c.q. op de centrale gang van de locatie
- Waarschuw alle aanwezigen in de plant met behulp van telefoon of intercom.
- Deze verlaten vóór de besmette perso(o)n(en) de afdeling / plant volgens normale procedure
- Alle personen die in de besmette ruimte zijn geweest verlaten de afdeling / plant als laatste met inachtneming van de kledingprocedure besmet (zie 7.2.6).
- De ruimte(n) kan nu uitgegast danwel geventileerd worden
- Laat de ruimte(n) schoonmaken volgens de schoonmaakprocedure

#### 7.2.10 Persoon gewond, maar bij bewustzijn

- Waarschuw zo snel mogelijk het afdelingshoofd/plantmanager, roep een BHV-er op, bij (micro)-biologische besmetting waarschuw ook de BSO, geef de locatie en aard van het ongeval door
- Indien de locatie niet geschikt is voor reddende/eerste hulp, breng de persoon naar een veilige ruimte voor zover de toestand van het slachtoffer dit toelaat
- Blijf bij de persoon en wacht op hulp
- Verwijder bij het verlaten van de plant waar mogelijk de eerste laag kleding tot op de basiskleding

#### 7.2.11 Persoon gewond en/of buiten bewustzijn

- Waarschuw zo snel mogelijk het afdelingshoofd/plantmanager, roep een BHV-er op, bij (micro)-biologische besmetting waarschuw ook de BSO, geef de locatie en aard van het ongeval door.
- Blijf bij de persoon en wacht op hulp
- Verwijder bij het verlaten van de locatie afdeling/plant zo mogelijk de eerste laag kleding tot op de basiskleding.

#### 7.3 Specifieke maatregelen

Voor (extra) informatie t.a.v. vaccinproductie, zie Bijlage 4.

Standaardbrieven van de bedrijfsarts voor de behandelend arts staan in Bijlagen 5-10.



### 7.3.1 Polio

Raadpleeg de MSDS/BSDS. Ruim de Spill op, desinfecteer de ruimte(s) 2x met Actisan (1 tablet/liter), zie SOP-49266. Alle gecontamineerde spullen (incl. kleding) autoclaveren, wanneer dit niet mogelijk is de materialen 2x met Actisan (1 tablet/liter) desinfecteren.

De bedrijfsarts en BSO geven voorlichting aan personeel m.b.t. besmettelijkheid en persoonlijke hygiëne. Potentieel besmette medewerkers (en andere personen) worden gemonitord volgens onderstaand schema:

Dag	1 <sup>#</sup>	5	10	15	30
Serum	+		+	+	+
Feces		+	+	+	+
Speeksel	+		+	+	+

<sup>#</sup> zo snel mogelijk, bij voorkeur binnen 3 uur

\* alleen als geïndiceerd door eerdere waarnemingen

- Alle monsters worden (anoniem) geanalyseerd door RIVM-LIS  
Serum wordt getest op Serum neutralisatie en IGM en IGA voor alle typen polio
- Feces dmv celcultuur op HEp-2, RD en L20B cellen gevolgd door PCR
- Speeksel wordt getest op IgM en IgA voor alle typen polio
- Handel voor het overige volgens KAM-015

### 7.3.2 Meningokokken

Besmette materialen inclusief kleding worden indien mogelijk geautoclaveerd, anders ontsmet met ethanol (minstens 70%) of Actisan (1 tablet/liter), zie SOP-49266 en de afdelings-/ruimte specifieke SOP's.

Bij aerosolvorming in nabijheid van personen en daarmee de mogelijkheid van aerosolinhalatie wordt de betrokkene doorverwezen naar zijn behandelend arts met de begeleidende brief waarin op mogelijke gevaren wordt gewezen.

Bij mogelijk besmette verwondingen wordt betrokkene direct naar de afdeling spoedeisende hulp van het UMC overgebracht. In de begeleidende brief aan de behandelend arts worden relevante gegevens over het werk en de mogelijke gevaren vermeld.

### 7.3.3 Tetanus / Difterie

Na opruimen van de Spill de ruimte(s) 2x desinfecteren met Actisan (1 tablet/liter), zie SOP- 49266 en de afdelings-/ruimte specifieke SOP's hieromtrent.

Bij een grote spill, waarbij een medewerker besmet is wordt de laatst bekende antistoftiter opgevraagd bij RIVM HRM of de bedrijfsarts.

Bij twijfel over de beschermingsstatus kan de bedrijfsarts - in overleg de BSO - besluiten om profylactisch anti tetanus of anti difterie globuline toe te dienen.





#### 7.3.4 (Aviair) Influenzavirus

De betrokken medewerkers bij experimenten met H5N1 of andere virulente influenza-virussen, worden preventief gevaccineerd met het op dat moment toe te passen influenza vaccin.

De (bedrijfs)arts heeft de betrokken medewerkers beoordeeld op contra-indicaties en heeft als post-expositie profylaxe na een accident Tamiflu voorgeschreven. Direct na het incident dient de betrokkene 75 mg Tamiflu in te nemen en de daarop volgende 6 dagen eveneens 1 keer per dag 75 mg Tamiflu.

Om achteraf te kunnen vast stellen of de betrokkene besmet geraakt is met H5N1, zal via de bedrijfsarts z.s.m. na het incident van de betrokkene een "nulserum" afgenomen worden.

De bedrijfsarts houdt dagelijks contact met de betrokken medewerker(s) zolang hij dat nodig acht.

#### 7.3.5 BCG

Besmette materialen inclusief kleding wordt indien mogelijk geautoclaveerd, ontsmet met ethanol (minimaal 70%) of met Actisan (1 tablet/liter). Zie ook de afdelings-/ruimtespecifieke SOP's hieromtrent. Bij aerosolvorming in nabijheid van personen en bij besmetting van gezicht, wordt de betrokkene doorverwezen naar zijn behandelend arts met begeleidende brief waarin mogelijke gevaren staan aangegeven. Bij mogelijk besmette verwondingen wordt betrokkene direct naar de afdeling spoedeisende hulp van het UMC overgebracht. In de begeleidende brief aan de behandelend arts worden relevante gegevens over het werk en de mogelijke gevaren vermeld.

#### 7.3.6 Chemische Stoffen

Bekijk vooraf de gevaren en risico's van de betreffende stof(fen) op de verpakking en de MSDS/BSDS om vast te stellen welke voorzorgsmaatregelen genomen moeten worden. Daar staat i.h.a. ook de wijze van hulpverlening aangegeven. MSDS-en zijn te vinden in Interspec of op Q:\Bbio-General\ARBO en Milieu\Chemicalien registraties en MSDS-en of op intranet.

Bij het opruimen van de gemorste stof(fen), gebruik - waar nodig - de hulpmiddelen uit de Spill-kit.

### 8 Bijlagen (10 stuks)

- |                  |   |
|------------------|---|
| Bijlage 1        | Overzicht ALARMNUMMERS voor het melden van incidenten, ongevallen of calamiteiten |
| Bijlage 2        | Opruimen Spills Biologische Agentia, Eerste hulp & Ontsmetten personen            |
| Bijlage 3        | Opruimen Spills van gevaarlijke stoffen & Eerste hulp                             |
| Bijlage 4        | Microbiologische aspecten tav Vaccinproductie                                     |
| Bijlage 5 t/m 10 | Brieven Bedrijfsarts  |

Opm.: Bijlage 1 = 'Poster 1'.

Deze poster dient in de ruimten van BBio op een duidelijk zichtbare plaats aanwezig te zijn, liefst dicht bij een telefoon aan de wand opgehangen.

Opm.: Bijlage 2 = 'Poster 2'.

Deze poster dient in alle ruimten waar met microbiologisch materiaal c.q. BA gewerkt wordt op een duidelijk zichtbare plaats aanwezig te zijn

Opm.: Bijlage 3 = 'Poster 3'.

Deze poster dient in alle ruimten waar met gevaarlijke (chemische) stoffen gewerkt wordt op een duidelijk zichtbare plaats aanwezig te zijn

NB: Conditioneer de posters door ze in een transparante hoes te doen of te lamineren.



## 8.1 Bijlage 1: Telefoonnummers voor het melden van incidenten, ongevallen of calamiteiten

**ALARMNUMMER**

(030274)-

**2444****BHV, Brand, Ongeval, Vrijkomen  
gevaarlijke dampen & gassen****24 uur  
per dag****Belangrijke TELEFOONNUMMERS**

(030800)-

**Biosafety officer, QHSE:****Incident met biologische agentia of met overige voor 8.30 - 17.00  
mens en milieu gevaarlijke stoffen. Melden (ernstig)  
ongeval**

.....

**Afdelingshoofd****Reguliere  
Werktijden**

.....

**Reserve nummer****ZORG EERST VOOR JE EIGEN VEILIGHEID!!**

- **Bij Brand of spoedeisende hulp (BHV) bel direct 2444**
- **Alléén wanneer direct ambulance nodig is bel: 112**
- **Waarschuw bij 112 ook altijd de meldkamer: 2444**
- **Bel ook ALTIJD:**
- **Het afdelingshoofd en meld het ongeval.**
- **Indien het afdelingshoofd niet bereikbaar is, bel direct naar**
- **Verlaat pas ná afhandeling van het incident, ongeval of calamiteit de locatie**

Handtekening afdelingshoofd:

Datum:



## 8.2 Bijlage 2. Opruimen Spills Biologische Agentia, verlenen van Eerste hulp & Ontsmetten personen

- **Let op gevaren van aerosol en verwondingen**
- **Ga altijd na om welk BA het gaat!**
- **Waarschuw alle aanwezigen in de ruimte, het Afdelingshoofd en evt. BSO Tel. (030 [redacted])**
- **Markeer de ruimte als 'besmet, niet betreden'**
- **Gebruik de juiste persoonlijke beschermingsmiddelen (bril/masker, handschoenen, laarzen, overall, adembescherming)**

### Opruimen van een grote Spill (meer dan 10 ml)

**Polio is altijd grote Spill**

- Verlaat de ruimte als er aerosolvorming te verwachten is
- Laat alle aerosol bezinken, minstens 30 minuten
- Bij kans op verspreiding: Laat eerst alle (overige) aanwezigen uit de omliggende ruimten de afdeling verlaten, voordat eventueel besmette personen de afdeling verlaten
- Dam de vloeistof in: gebruik hiervoor tissues of absorptiemateriaal uit de Spill-kit. Werk hierbij van buiten naar binnen
- Dek de besmette plaats af met in Actisan (1 tablet/liter) gedrenkte tissues of absorptiemateriaal uit de Spill-kit en laat minstens 1 uur inwerken
- Ruim de materialen op, verwijder scherpe delen met een pincet en voer alle materialen af als besmet afval volgens KAM-regel 008 SOP-75907
- Het afdelingshoofd beslist over extra desinfectie van de besmette plek en de omgeving. Hij/zij moet hierbij advies van de BSO/BVF vragen
- Het afdelingshoofd en de BSO beslissen over eventueel te nemen extra maatregelen

### Opruimen van een kleine Spill (minder dan 10 ml)

- Dek de plek waar vloeistof gemorst is af met in Actisan (1 tablet/liter) gedrenkte tissues
- Laat minstens 1 uur inwerken
- Ruim de materialen op en verwijder scherpe delen met een pincet
- Voer alle materialen af als besmet afval volgens KAM-regel 008 SOP-75907
- Het afdelingshoofd beslist over extra desinfectie van besmette plek en omgeving.

### Eerste hulp bij persoonlijke besmetting

**Altijd (bedrijfs)arts waarschuwen**

- Mond:** Niet slikken, uitspugen, spoelen met veel water
- Neus:** Niet inademen door neus, krachtig uitsnuiten, spoelen met water
- Ogen:** Niet wrijven, goed spoelen met oogdouché
- Bij verwonding:** Goed laten bloeden!

### Ontsmetten van personen

- Trek kleding uit en doe deze in container voor microbiologisch afval.
- Dep besmette lichaamsdelen af met handdesinfectiemiddel (minimaal 70% alcohol)
- Deponeer de materialen in een container voor microbiologisch afval.
- Neem de container af met geschikt desinfectans en voer de container af (KAM-regel 008 SOP-75907)





## 8.3 Bijlage 3: Opruimen Spills van gevaarlijke stoffen &amp; verlenen van Eerste hulp

- **Let op gevaren van gasen en verwondingen**
- **Ga altijd na om welke stof het gaat**
- **Raadpleeg altijd het veiligheidsinformatieblad**
- **Gebruik de juiste persoonlijke beschermingsmiddelen**  
(bril/masker, handschoenen, laarzen, overall, adembescherming)

**Vrijkomen gevaarlijke stoffen****Gassen**

- Verlaat bij vrijkomen van gevaarlijke gasen en/of dampen direct de ruimte
- Stel collega's op de hoogte
- Het afdelingshoofd beslist of 2444 gebeld moet worden voor het inschakelen van het gaspakteam.

**Vloeistoffen**

- Neem materiaal op met absorptiemateriaal zoals 'worsten', pig-matten, etc.
- Laat de vloeistof absorberen
- Voer het afval af in een wijdsmondsafvalvat (categorie V), volgens KAM-regel 007 SOP-75904

**Vaste stoffen**

- Voorkom het verstuiwen van de stof.
- Bedek de besmette plek met, in een geschikt oplosmiddel gedrenkte tissues.
- Bedek de vochtige tissues met absorptiekussen(s) en laat absorberen.
- Voer het afval af in een wijdsmondsafvalvat (categorie V), volgens KAM-regel 007 SOP-75904

**Eerste hulp bij letsel**

- **Altijd BHV of (030274)-2444 waarschuwen**
- **Ga altijd na om welke stof het gaat**
- **Raadpleeg altijd het veiligheidsinformatieblad**

**Huidcontact:** Verwijder verontreinigde kleding, spoel de huid 15 minuten spoelen met zacht stromend water. Gebruik eventueel de nooddouche. Indien nodig arts raadplegen.

**Na oogcontact:** 15 minuten spoelen met oogdouche. Indien contactlenzen worden gedragen geldt eerst spoelen daarna verwijderen. Indien nodig arts raadplegen.

**Na inademen:** Breng slachtoffer in een de frisse lucht. Indien onwel arts raadplegen. Start bij ademstilstand reanimatie.

**Na inslikken:** Spoel de mond langdurig met water. Bij twijfel arts raadplegen. Geef een persoon met verminderd bewustzijn nooit iets te drinken. Let bij braken op verstikkingsgevaar.



8.4 Bijlage 4: Microbiologische aspecten tav Vaccinproductie

Bijlage 4. Achtergrondinformatie Vaccinproductie



Achtergrondinformatie  
vaccinproductie BBi

8.5 Bijlage 5 t/m 10: Brieven Bedrijfsarts

Bijlage 5. Brief bedrijfsarts met verklaring voor behandelend arts  
Haemophilus Infuenzae (groep b) = Invasief (prikaccident)



Begeleidende brief  
bedrijfsarts;prikaccide

Bijlage 6. Brief bedrijfsarts met verklaring voor behandelend arts  
Haemophilus Infuenzae (groep b) = Non-Invasief



Begeleidende brief  
bedrijfsarts;Haemoph

Bijlage 7. Brief bedrijfsarts met verklaring voor behandelend arts  
Neisseria Meningitidis = Invasief (prikaccident)



Begeleidende brief  
bedrijfsarts;prikaccide

Bijlage 8. Brief bedrijfsarts met verklaring voor behandelend arts  
Neisseria Meningitidis = Non-Invasief



Begeleidende brief  
bedrijfsarts;Neisseria

Bijlage 9 Brief bedrijfsarts met verklaring voor behandelend arts  
Streptococcus Pneumoniae = Invasief (prikaccident)



Begeleidende brief  
bedrijfsarts;prikaccide



**Biilage 10.** Brief bedrijfsarts met verklaring voor behandelend arts  
Streptococcus Pneumoniae = Non-Invasief



Begeleidende brief  
bedrijfsarts;Streptoc



Van:

Verzonden:

Aan:

Bijlagen:

dinsdag 9 mei 2017 22:01

Incident analysis Polio spill BBio.pdf; SOP-49866v06.doc; Re: Aanvullende info m.b.t spill  
3 april 2017 bij BBio

Beste [redacted] en [redacted],

Ik heb (eindelijk) het incident report en de SOP rond de polio-spill bij BBio goed kunnen bestuderen.  
Zoals we tijdens het bezoek al hadden geconstateerd lijken ze de procedures na het incident goed gevolgd te  
hebben.

Er vallen mij echter nog wel een aantal zaken op:

10.2.g  
+ 11.1

Deze vragen/kwesties zou ik BBio graag nog voorleggen. Wat denken jullie?  
Hoe doen we dat het beste? Brief?  
Ik hoor graag van jullie.

Met groet, [redacted]

**Van:** [redacted]@bbio.nl]  
**Verzonden:** woensdag 14 juni 2017 8:14  
**Aan:** [redacted]  
**CC:** \_Dienstpostbus IGZ GMP-GDP; [redacted]  
**Onderwerp:** Report (ID: 99609v01) on Incident analysis Polio spill BBio  
**Bijlagen:** RAP-99609v01 RCA spill VBP-A10.pdf

Geachte [redacted] en [redacted],

Zoals afgesproken tijdens ons bezoek 6 juni jl. stuur ik u hierbij het onderzoeksrapport "RCA of virus spill in production facility A10; Leakage of tubing after heat sealing". Dit rapport (ID: 99609) bouwt voort op het initiële rapport (ID: 99756) en wordt in de tekst aangeduid als versie 02. Dit kan wat verwarring opleveren omdat van ID: 99609 dit versie 1 is.

Mocht u nog vragen of opmerkingen hebben, twijfel dan niet contact met ons op te nemen.

Met vriendelijke groet / With kind regards,

[redacted]  
[redacted]

**Bilthoven Biologicals B.V.**

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9-13

Postbus 457 | 3720 AL | Bilthoven

T +31 30 [redacted] | F +31 30 [redacted]



Bilthoven Biologicals  
Cyrus Poonawalla Group



Please consider the environment before printing this E-mail

**From:** [redacted] [mailto:[redacted]@lgz.nl]  
**Sent:** dinsdag 30 mei 2017 9:02  
**To:** [redacted]  
**Cc:** [redacted]; \_Dienstpostbus IGZ GMP-GDP; [redacted]  
**Subject:** RE: Uitnodiging gesprek over Report on Incident analysis Polio spill BBio en Follow up

Geachte mevrouw B [redacted],  
Dank voor uw bericht.  
We zullen jullie beide aanmelden bij de receptie.

Ik kan u nog melden dat namens de IGZ aanwezig zullen zijn De heer [redacted], senior inspecteur [redacted]  
[redacted], en ondergetekende.

Met vriendelijke groet,

[redacted]

[redacted]

[redacted]

**Afdeling Farmaceutische bedrijven - team GMP/GDP**  
**Inspectie voor de Gezondheidszorg**  
**Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Sport**

Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht  
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen

Doc. 8

.....  
**T** telefoon : 088 120 5000  
**F** fax : 088 120 5001  
**M** gsm : 06 [redacted]  
e-mail : [redacted]@igz.nl  
[www.igz.nl](http://www.igz.nl)

.....  
Unit Pharmaceutical Companies - GMP/GDP  
Dutch Health Care Inspectorate  
Ministry of Health, Welfare and Sport  
Stadplateau 1 | 3521 AZ | Utrecht | The Netherlands  
P.O. Box 2518 | 6401 DA | Heerlen | The Netherlands  
.....

---

**Van:** [redacted] [mailto:[redacted]@bbio.nl]  
**Verzonden:** maandag 29 mei 2017 17:04  
**Aan:** [redacted]  
**CC:** [redacted]; \_Dienstpostbus IGZ GMP-GDP; [redacted]  
**Onderwerp:** RE: Uitnodiging gesprek over Report on Incident analysis Polio spill BBio en Follow up

Geachte mevrouw [redacted]

Hierbij bevestig ik de ontvangst van uw uitnodiging en onze aanwezigheid bij het gesprek.  
Naast mijzelf zal [redacted] aanwezig zijn.

Met vriendelijke groet,

---

[redacted]  
**From:** [redacted] [mailto:[redacted]@igz.nl]  
**Sent:** maandag 29 mei 2017 11:11  
**To:** [redacted]  
**Cc:** [redacted]; \_Dienstpostbus IGZ GMP-GDP  
**Subject:** Uitnodiging gesprek over Report on Incident analysis Polio spill BBio en Follow up

Geachte mevrouw [redacted],

In navolging van het door u ingestuurde incident rapport van de Polio Spill wil ik u uitnodigen als vertegenwoordiger van BBIO voor een toelichtend gesprek op het IGZ kantoor te Utrecht.  
Onderwerp van het gesprek is het Incident rapport, de door u gevolgde procedure/richtlijn direct na het incident, en de inmiddels ondernomen stappen voor aanpassing van het opvolgprotocol.

Het gesprek zal plaatsvinden op **dinsdag 6 juni** op het IGZ kantoor te Utrecht, Stadsplateau 1, van **15.00 tot 16.00 uur**.

U kunt zich op de begane grond melden, waarna u zal worden opgehaald.

Indien u niet zelf in de gelegenheid bent om aanwezig te zijn verzoek ik u om een andere inhoudelijk deskundige(n) die BBIO kan vertegenwoordigen af te vaardigen.

Graag verneem ik van u een bevestiging van ontvangst van deze uitnodiging, en de namen van de vertegenwoordigers van BBIO die bij het gesprek aanwezig zullen zijn.

Met vriendelijke groet,

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
**Afdeling Farmaceutische bedrijven - team GMP/GDP**  
**Inspectie voor de Gezondheidszorg**  
**Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Sport**  
Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht  
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen

.....  
T telefoon : 088 120 5000  
F fax : 088 120 5001  
M gsm : 06 [redacted]  
e-mail : [redacted]@igz.nl  
[www.igz.nl](http://www.igz.nl)

.....  
Unit Pharmaceutical Companies - GMP/GDP  
Dutch Health Care Inspectorate  
Ministry of Health, Welfare and Sport  
Stadplateau 1 | 3521 AZ | Utrecht | The Netherlands  
P.O. Box 2518 | 6401 DA | Heerlen | The Netherlands  
.....

**Van:** [redacted] [[mailto:\[redacted\]@bbio.nl](mailto:[redacted]@bbio.nl)]

**Verzonden:** woensdag 19 april 2017 9:32

**Aan:** [redacted]

**Onderwerp:** RE: Report on Incident analysis Polio spill BBio

Dubbel met 5.0

Beste mevrouw [redacted]









Oude Documentcode(s): nvt

Datum effectief

13 JUNI 2017

Document control

Wijzigingshistorie

Versie	Vrijgiftedatum	Gewijzigd
1		Nieuw document

Contents:

1	Executive Summary .....	2
2	Abbreviations & Definitions.....	3
3	Introduction .....	4
3.1	Process description.....	4
4	Description of the spill incident with polio virus .....	6
4.1	Description of the spill incident.....	6
4.2	Sequence of events and actions .....	9
5	Root Cause Analysis.....	10
5.1	Investigation of operator related actions.....	10
5.2	Investigation of procedures.....	11
5.3	Investigation of equipment .....	12
5.4	Investigation of material.....	13
5.5	Investigation of methods.....	14
5.6	Investigation of documents .....	15
5.7	Investigation of environment .....	16
6	Outcome of the Root Cause Analysis.....	17
7	Discussion and Conclusion .....	18
8	CAPA's .....	19
9	Appendices .....	22
9.1	Appendix 1: Surveillance protocol.....	22
9.2	Appendix 2: Floor plan A10 with room pressures .....	23
9.3	Appendix 3: RCA Fish Bone diagram.....	24
9.4	Appendix 4: Floor plan A10 with escape routes in case of virus spills .....	25
9.5	Appendix 5: Overview of GMP and Biosafety Risk Assessments performed for VBP-A10...	26
9.6	Appendix 6: References of applicable documents and version numbers .....	27



## 1 Executive Summary

During the disassembly and disconnection of the clarification unit after the production of the process validation run PV17-501 of the Polio Salk type 2 virus (WPV2) in room 0.12 of building A10, a leakage occurred. After the leakage the disinfection and spill procedures were handled adequately by the involved operators according to the incident procedure SOP-49866v06.

Version 01 of this report describes the basic root cause analysis performed directly after occurrence of the spill incident based on SOP-49913v05. A fish bone diagram was used during the RCA (appendix 3). Based on the RCA the root cause is pressure on the system at the moment of disconnecting the tubing by using a Tubesealer.

Version 02 of this report describes the results and CAPA's from a more detailed RCA performed by a multi-disciplinary RCA-team.

Based on the detailed RCA, pressure on the system at the moment of disconnecting the tubing by using a Tubesealer is still regarded as the root cause of the spill, but underlying causes are acknowledged.

These underlying causes can be summarized as insufficient number of personnel, lack of supervision and training of personnel with regard to biosafety/GAPIII awareness, too little detailed work instructions. These are the most important underlying causes which have led to the direct cause of the spill being leakage of a polio virus containing tube under pressure after disconnecting the tube by heat sealing.



## 2 Abbreviations & Definitions

- BBio Bilthoven Biologicals
- BPS BioProcessingSystem (control unit of purification step)
- BSC Biohazard cabinet IIB B regime in cleanroom D environment
- BSO Biosafety Officer
- BSL-3 BioSafetyLevel 3
- Bio [redacted] bioreactor (Bio [redacted]) used in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> cell culture in the production of monovalent bulk IPV in A10;
- Bio [redacted] bioreactor used in the 3<sup>rd</sup> passage cell culture and virus culture in the production of monovalent bulk IPV in A10; either Bio [redacted] or Bio [redacted]
- BioCS Process automation software to control and monitor USP processes
- CAPA Corrective Action, Preventive Action
- CIP Clean in Place, in situ cleaning
- C&S Cleaning and Sterilization department at BBio
- DSP Downstream process; from harvest until inactivation
- GAPIII (WHO) Global Action Plan
- HAZOP Hazard and Operability Study
- PAPR Powered Air Purifying Respirator
- RCA Root cause analysis
- SIP Sterilization in Place; in situ sterilization
- SWIFT Structured What IF Technique
- A10 Production facility at Bilthoven Biological which is used for monovalent polio bulk production
- USP Upstream process; from cell suspension preparation until virus harvest.
- WPV2 Wild type (Salk) Polio Virus type 2

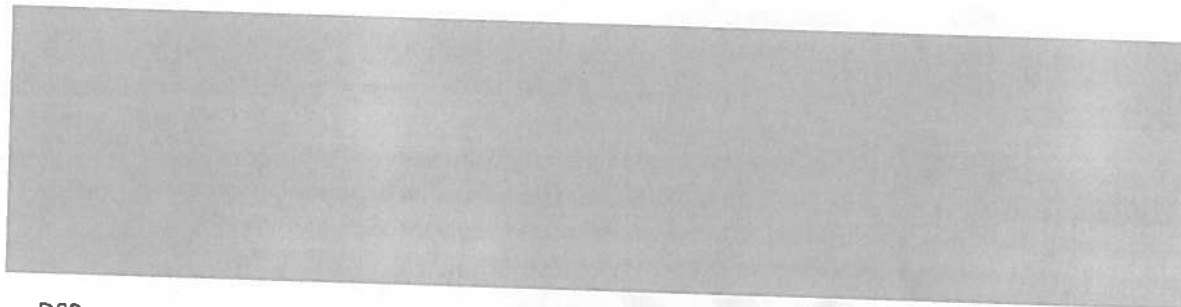
Appendix 6 contains a list of applicable references of documents with version numbers which were valid at the time the spill had occurred.



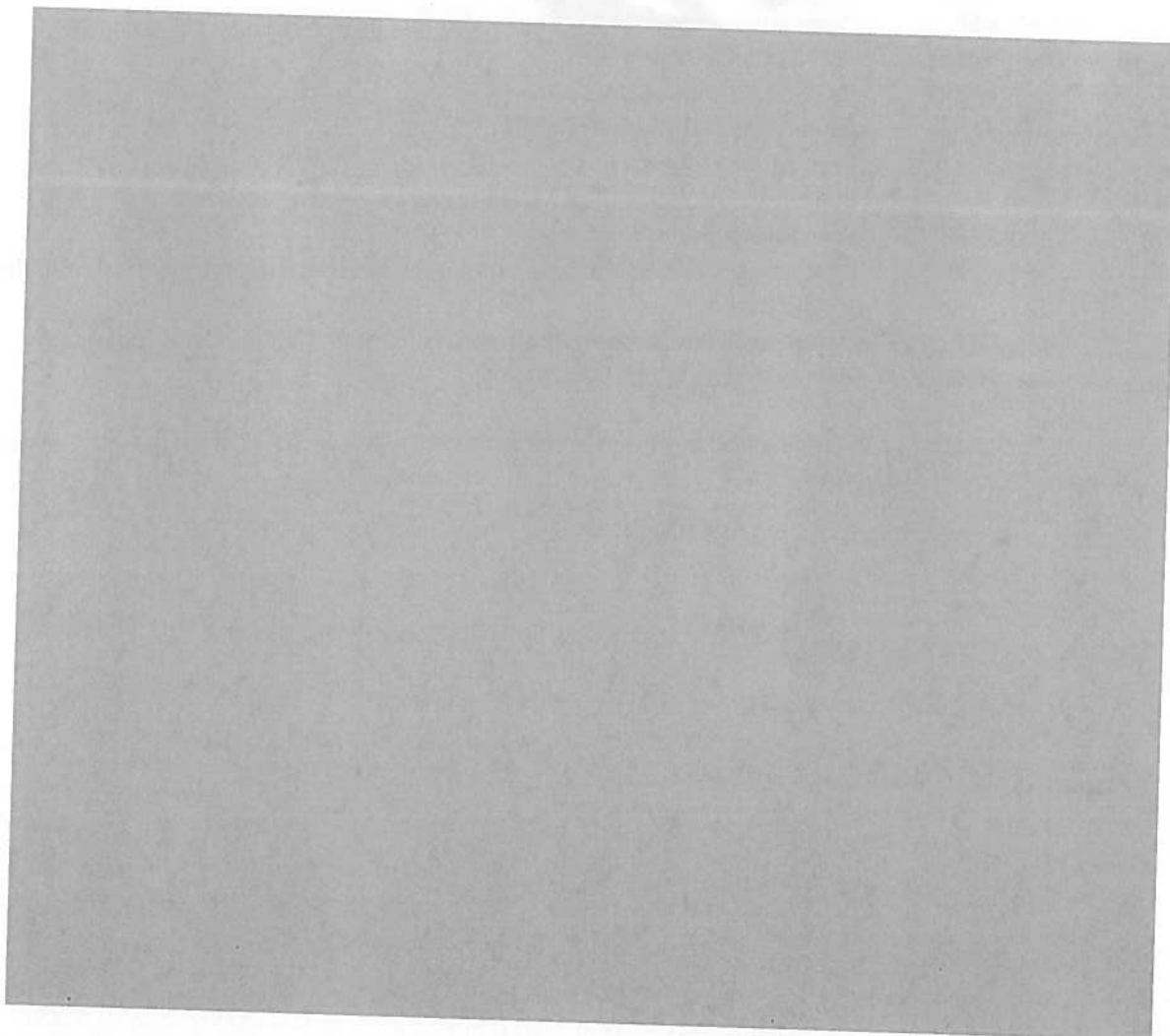
### 3 Introduction

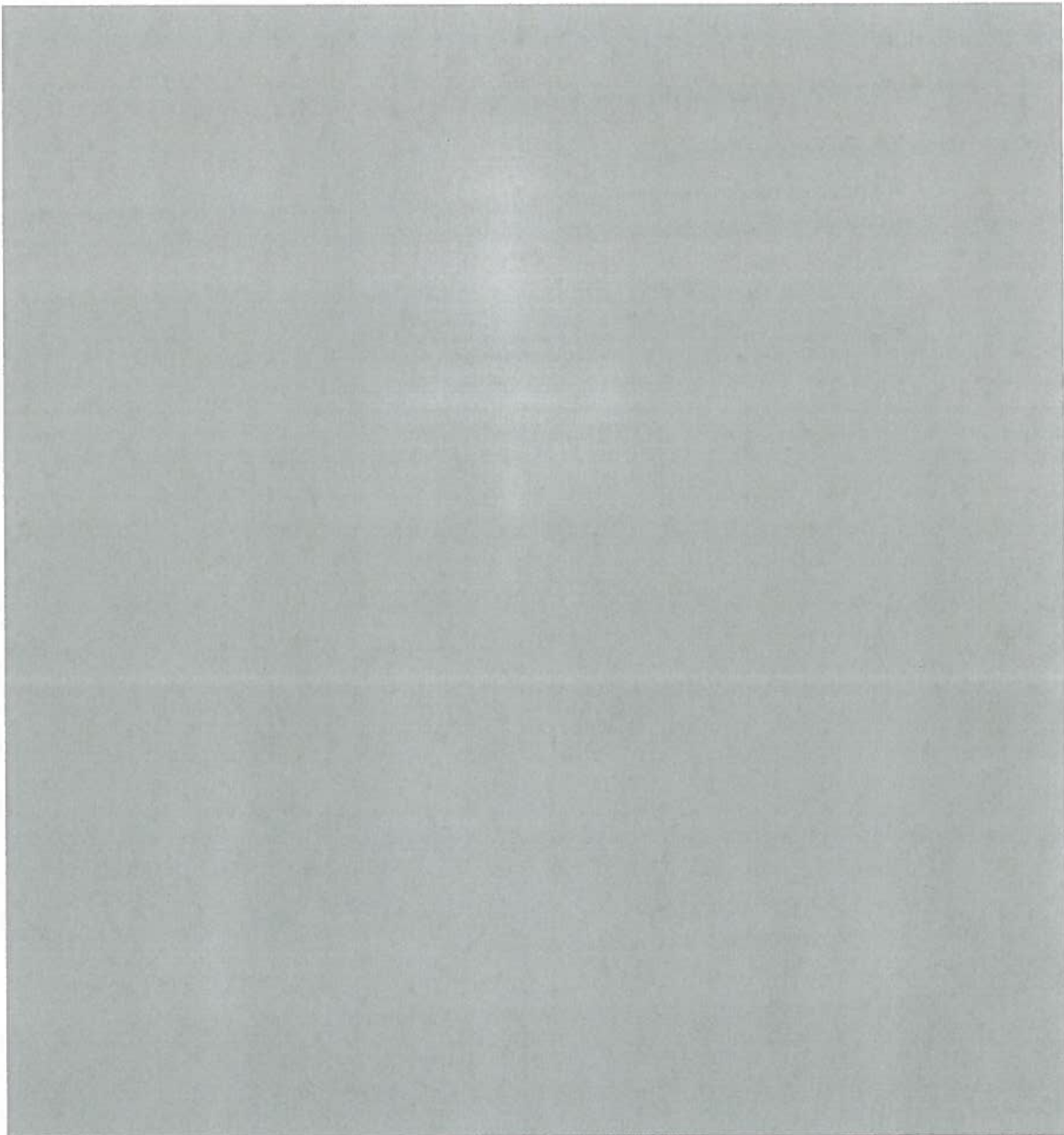
#### 3.1 Process description

##### 3.1.1 USP



##### 3.1.2 DSP





**Figure 1: Process overview monovalent bulk IPV production in A10.**

#### 4 Description of the spill incident with polio virus

##### 4.1 Description of the spill incident


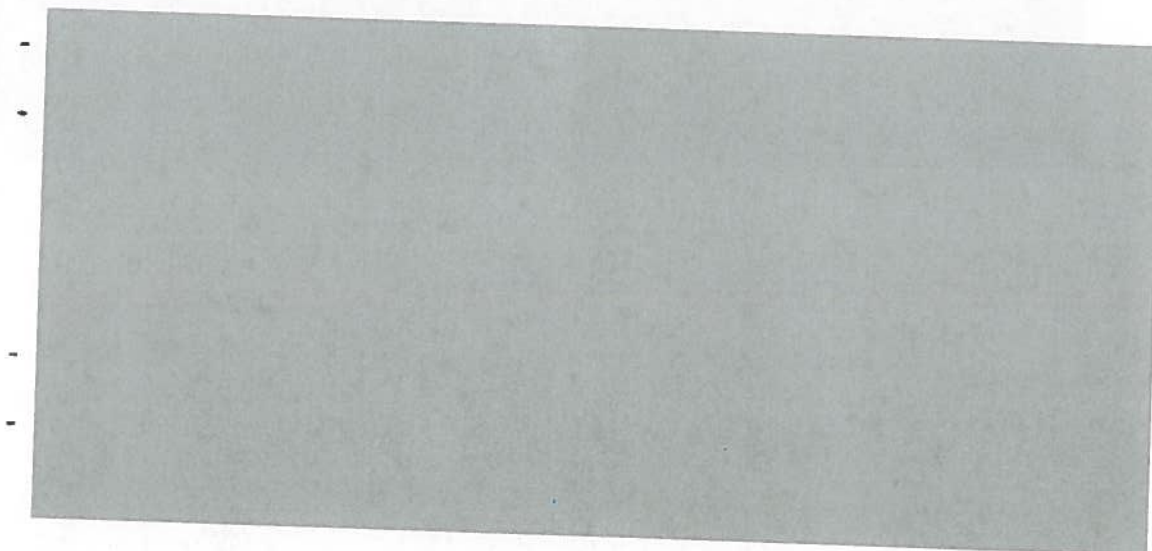
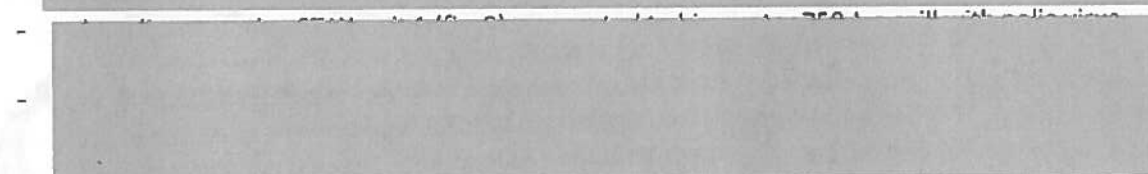
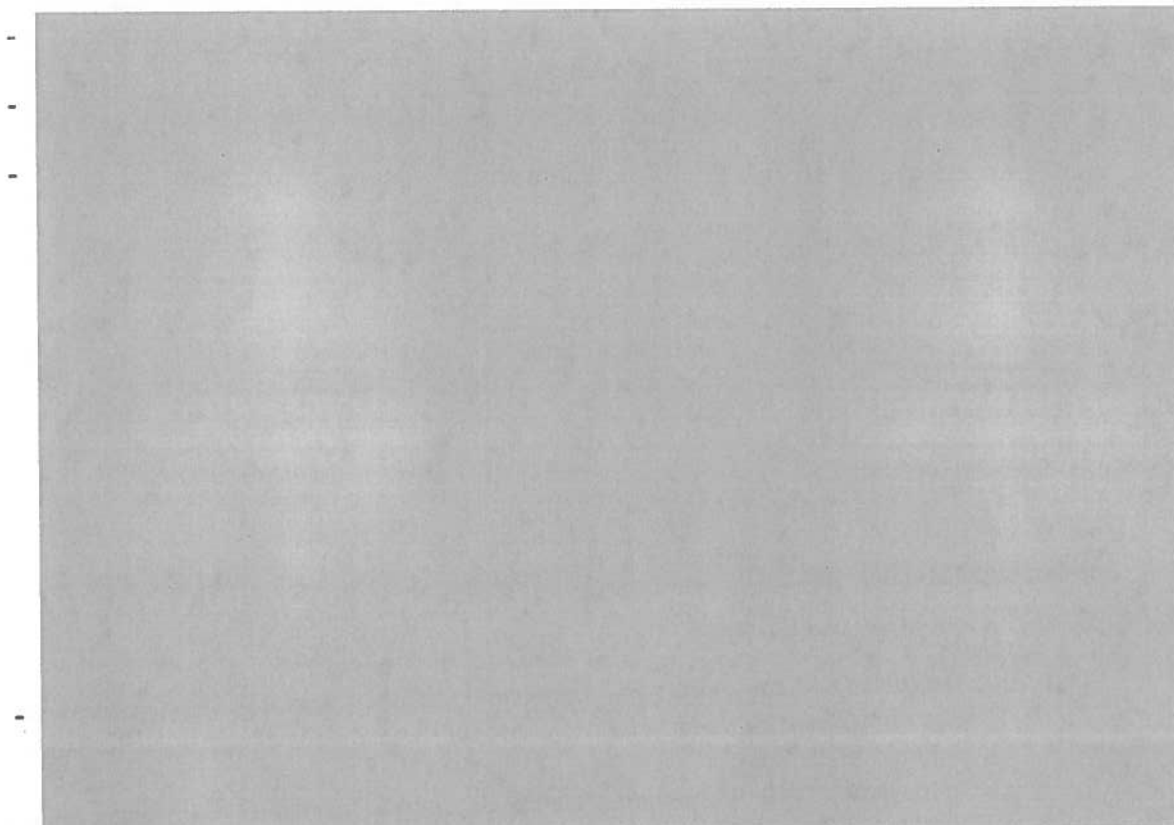
- the production process performed in the new facility building A10, at the moment the spill had occurred, was in the status of process validation (project I/900570 according CC-81887 and CC-90001).
- the first step after 

Figure 2: Schematic presentation of clarification polio in A10-0.12



**RCA of virus spill in production facility A10**  
**Leakage of tubing after heat sealing**

- At that moment the seal started leaking which resulted in a spill with polio virus. A volume of an estimated 1.5 liter was sprayed through a hole in the seal, generating an aerosol.
- at the moment of the spill two operators (A and B) were present in A10-0.12. One of them (A) was close to the location of the spill. The second operator (B) was on the other side of the room at the time of spill (fig.3).
  - the operators were gowned according to procedure (SOP-50277v09) which includes; basic clothing, coverall, clogs, hair net, (beard cap as appropriate), a double pair of surgical gloves and safety glasses.



# **RCA of virus spill in production facility A10** **Leakage of tubing after heat sealing**

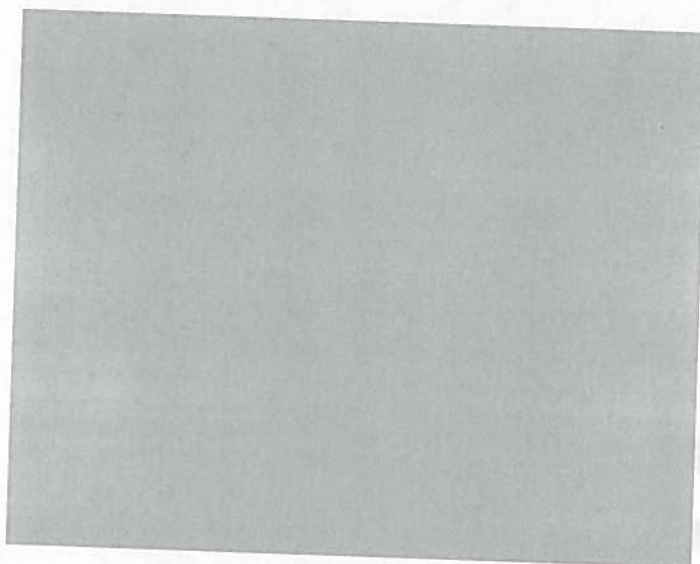


Figure 3: location of operators in A10-0.12

- the tubing with the leakage was immediately closed by operator A using clamp scissors. Absorbing towels were laid down over the spill area and the towels were flushed with chlorine solution (1050 ppm).
- management was informed immediately by using the intercom system in the exposed room (A10-0.12). The plantmanager immediately informed the biosafety officers. (see table in § 4.1 for a chronological order of performed actions.)
- the biosafety officers together with the plant manager established a plan of action based on the actual situation and the general spill procedure to prevent spreading of polio virus out of the secondary containment (into the environment). This was done according to the general spill procedure (SOP-49866v06).

This plan of action included:

- twice cleaning and disinfection with chlorine based disinfectant (1050 ppm in WFI) of the area and the equipment. This was done by the involved and already exposed operator which was present near the spill.
- degowning of both operators was done according SOP-50277v09, except that degowning was done in the production room A10-0.12 where the spill occurred, where degowning normally is done in room A10-0.26C. Coveralls were put in a destruction container.
- degowning of basic clothing was done in gowning room A10-0.26C. Normally this is done in A10-001/002, the male/female gowning rooms. Basic clothes were put in a destruction container in gowning room A10-0.26C, in front of the Shower Out room A10-0.26D
- the operators showered out in A10-0.26D which is located within the containment area. The shower is connected to the killtank.
- production room A10-0.12, corridor A10-0.27B/C towards gowning room A10-0.26C and shower A10-0.26D were subsequently decontaminated by a third operator dressed in full



**RCA of virus spill in production facility A10**  
**Leakage of tubing after heat sealing**

- protecting gear including a Jupiter Powered Air Purifying Respirator (PAPR) according to the procedure (SOP-49866v06). PAPR was used according Work Instruction [REDACTED]
- notifying and making an appointment with the company doctor for the exposed operators. The operators were instructed according to the surveillance protocol by the medical assistant (Appendix 1) and samples were taken. They were also instructed about taking appropriate hygienic measures, and avoiding contact with non-vaccinated persons.
  - the third operator, who decontaminated again the area after the spill and discarded infected material and clothing, did wear PAPR breath protection. He was not checked for exposure and was not included in the surveillance protocol. He entered the exposed area after the aerosol had settled. Maintenance and regular functionality checks on the PAPR are implemented. No risk assessment however has been done on this or similar equipment.
  - all used production material and material for cleaning and disinfection after the spill including PPE's were decontaminated by means of the destruction autoclave or the VHP-locker (clogs) of which the loading sides are located within the containment area.

#### 4.2 Sequence of events and actions

<b>April 03, 2017</b>	
14.00 h	[REDACTED] after use for the harvest of bioreactor Bio [REDACTED] in room A10-0.12, was used without blockage or other problem
15.00 h	[REDACTED], after use for the harvest of bioreactor Bio [REDACTED] in room A10-0.12, was blocked, could not be used for emptying [REDACTED] and was disconnected from the bioreactor and [REDACTED]
	[REDACTED] was still connected to bioreactor Bio [REDACTED] and [REDACTED]
	Disconnection takes place by means of [REDACTED]
15.05 h	Spill of polio virus due to leakage of sealed tube between [REDACTED] and [REDACTED]
	Approximately 1.5 liter of polio harvest fluid spilled as aerosol and spread over floor, [REDACTED] and stairs of Bio [REDACTED]
	At the time of the spill 2 operators were present in room A10-0.12
15.06 h	Clamp scissors were attached on each side of the tube leakage
	Operator A warned his colleague on the other side of the room
	Mouth masks/breath protection were not available in room A10-0.12
15.07 h	Absorbing towels were layed down over the spill area and towels were flushed with chlorine solution (1050 ppm in WFI)
15.08 h	Operator contacted Plantmanager using Intercom system
	Plantmanager was informed on the situation and requested the operators A and B to stay in the room and wait for further instructions
15.10 h	Plantmanager contacted and informed BioSafetyOfficer on the situation
15.13 h	BioSafetyOfficers arrived at Plantmanager's office
15.18 h	BioSafetyOfficer contacted and informed Company Doctor to prepare for the surveillance protocol for polio
15.20 h	Plantmanager contacted and informed operator A and B on actions to be taken as discussed with BSOs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- repeat of disinfection of contaminated area and equipment</li> </ul>



# RCA of virus spill in production facility A10 Leakage of tubing after heat sealing

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- [redacted] was placed in [redacted]</li> <li>- degowning of coverall in contaminated room and put in a destruction container</li> <li>- clogs disinfected using towels soaked with chlorine</li> <li>- via exit corridor to gowning locker, degowning of basic clothing and put in destruction container</li> </ul>
15.45 h	Showering out of both operators
16.00 h	Visit of operators and BSO to company medical assistant for instructions and sampling according surveillance protocol
16.00 h	Operator with PAPR/Jupiter breath protection instructed to disinfect again the contaminated area with chlorine, including corridor, gowning locker and shower room and put all used towels and materials in destruction containers
April 05, 2017	
15.00 h	[redacted] was placed in [redacted]

## 5 Root Cause Analysis

Version 01 of the report (RAP-99756v01) describes the basic root cause analysis performed directly after occurrence of the spill incident based on SOP-49913v05 Failure Investigation and Root Cause Analyses.

A detailed root cause analysis with a multi-disciplinary RCA team was performed also based on SOP-49913v05. A fish bone diagram was used during the RCA to investigate the elements personnel, materials, equipment, methods, environment and documents (Appendix 3). This chapter summarizes the investigated items, the results and the description of the CAPA's.

The RCA was performed in a multi-disciplinary team.

The team consisted of:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted] VBP-A10
- [redacted] VBP-A10

10.2.e

### 5.1 Investigation of operator related actions

#### 5.1.1 Supervision

A trained operator was present during the production process. No trained operator however was present during disassembly and disconnecting of the used materials. The trained operator had moved to A10-0.08 where the concentration and purification steps of the DSP-process of the virus harvest take place.

Disassembly and disconnecting are critical steps with regard to biosafety and GAPIII.

CAPA-1 describes that a sufficient number of operators and supervision must be present on the shop floor during all production steps, including disassembly, disconnecting and removal of used



materials and equipment. Having a sufficient number of personnel is a prerequisite for the restart of production.

#### 5.1.2 Training and Qualification

Training of operators was still ongoing. Not all operators were fully trained and qualified in all aspects of the process. CAPA-2 describes that a QA authorized training program must be available and executed before restart. Training on critical GMP and biosafety aspects, including disconnection, disassembly and removal of used process equipment, must be completed as a prerequisite before restart of production with virus.

### 5.2 Investigation of procedures

#### 5.2.1 Gowning

The operators were gowning according to procedure (SOP-50277v09). Safety glasses are mainly worn for reasons of possible spills with chemicals such as sodium hydroxide and CIP -fluid. Since the production process is regarded as a closed process, mouth masks were not part of the standard gowning procedure. If a virus spill occurs, then according to the current and general procedure mouth masks should be taken from the spill kit asap. According to BSL-3/GAPIII degowning has been given special attention. The procedure was developed and trained together with the BSO.

#### 5.2.2 Spill procedure

Currently the general spill procedure according to SOP-49866v06 is the valid procedure. Operator A has handled according to this procedure, but evaluation revealed that improvement is necessary. The details will be described further under § 5.6 Investigation of Documents.

A specific spill procedure for A10 is drafted (SOP-96269v01) as part of the implementation of BSL-3/GAPIII. This procedure will be amended as a consequence of this spill: operators will be instructed and trained to leave the contaminated room immediately after a spill to a designated, adjacent room/corridor. Appendix 4 contains the floorplan with the designated escape routes. The floor plan is integrated in the A10 spill procedure. Leaving the contaminated area asap after a spill was one of the recommendations from the Structured What If Technique (SWIFT) Risk Assessment (report: BLT-16-003 SWIFT Process-A10-161026).

CAPA 2+3 describe the actions for writing and training of the amended spill procedure. Completion of both CAPA's is a prerequisite before restart of production with virus in A10.

#### 5.2.3 PPE's

As an immediate action following from the spill operators from the Viral Bulk Production in building U4, A10 (and A7 in the near future) working in the virus culture/harvest or DSP and technicians in QC working with active virus containing samples, must wear an FFP3 mouth mask as part of the standard gowning procedure. A work instruction ( ) has been written. Operators and technicians have been trained how to wear and use the mouth masks. Wearing mouth masks is not a gowning requirement for GMP Class D area, but exclusively for BSL-3/GAPIII.

The specific training on the use and wearing of mouth masks is done in accordance with BSL-3/GAPIII.



CAPA-2+3 describe the actions for the implementation of the procedure for A10. Completion of both CAPA's is a prerequisite before restart of production with virus in A10. CC-98498 was started as an emergency change to implement the use of FFP3 mouth masks asap.

#### 5.2.4 Showering out

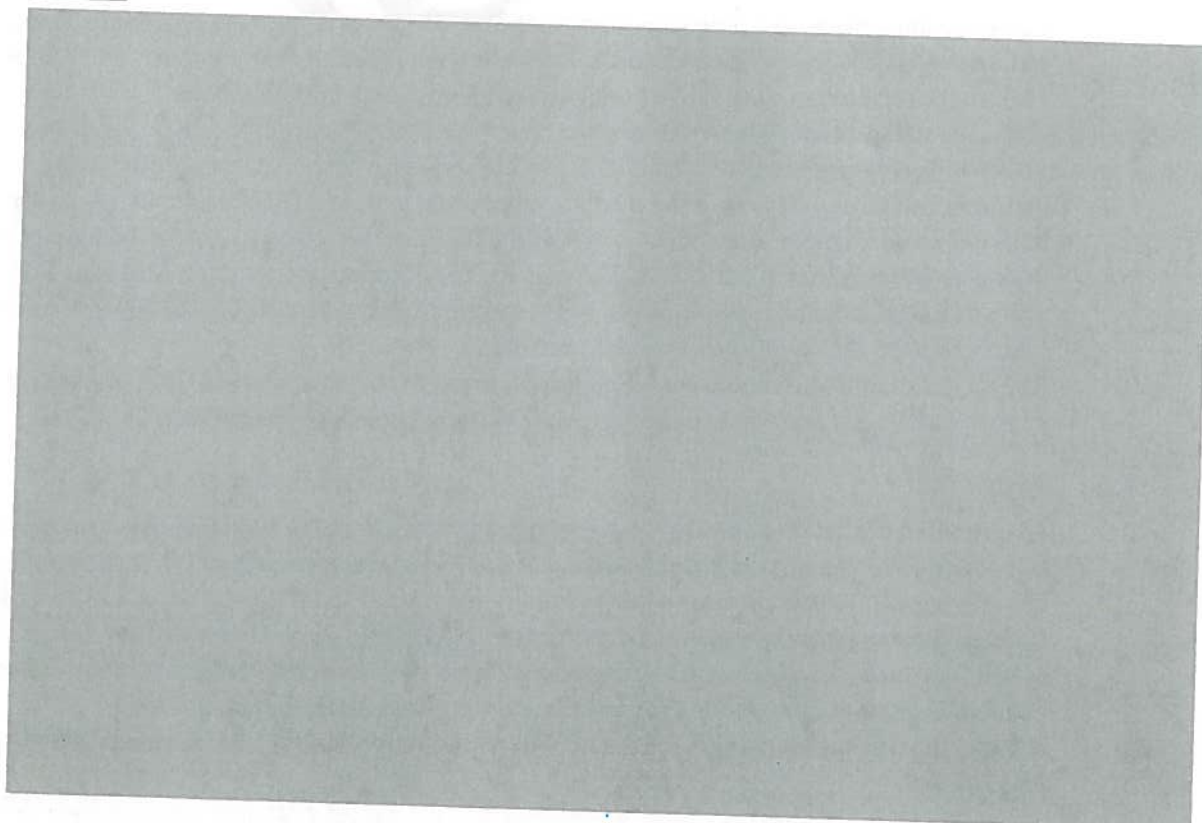
The exposed operators did shower out as part of the general spill procedure in SOP-49866. At this moment there is no specific procedure for showering out. This will be part of the spill procedure for A10 (SOP-96269v01). CAPA-2 and 3 describe that the procedure will include at least the minimum time of showering, if and which disinfectant should be used, rinsing of eyes and mouth before/during showering, decontamination of the shower after use. Completion of both CAPA's is a prerequisite before restart of production with virus in A10.

#### 5.2.5 Surveillance protocol

The current surveillance protocol according SOP-49866v06 does not describe the need to prevent exposed operators from getting into contact with other, non-exposed persons. In cooperation with the National Institute for Health and Environment (RIVM) the procedure has to be re-evaluated. CAPA-4 describes the actions for this.

### 5.3 Investigation of equipment

#### 5.3.1







5.3.2

[Redacted]

[Redacted]

5.4 Investigation of material

5.4.1

[Redacted]

[Redacted]

5.4.2

[Redacted]

[Redacted]

**RCA of virus spill in production facility A10**  
**Leakage of tubing after heat sealing**

5.4.3

## 5.4.4 Scissor clamps, clamps and scissors

In relation to the spill, no clamps, scissor clamps or scissor were used, where they should have been.

The Working Instructions for the [REDACTED] and [REDACTED] will be adapted such that the use of scissors and clamps is described, the location and which type of clamp. CAPA-2+3 describe the actions. The correct use of clamps or clamp scissors could have avoided the spill; therefor not using them is part of the RC of the spill.

## 5.5 Investigation of methods

## 5.5.1 Sealing

The process of tube sealing has not been described in sufficient detail. Lack of training and awareness of deviating circumstances (like overpressure) are the direct RC for the spill. The Working Instruction of the [REDACTED] has to be adapted; use of clamps, scissor clamps, release of pressure including checks has to be described. [REDACTED] has to be adapted to record critical steps and checks on sealing. The revised [REDACTED] has to be trained and operators should be qualified.

Work instructions do not describe a check for absence of pressure before making a seal.

Work Instruction of [REDACTED] and [REDACTED] need to be adapted.

CAPA-2+3 describe these actions. Completion of these actions is a prerequisite before restart of production with virus in A10.

## 5.5.2 Welding

The process of welding is not part of the root cause of the spill. However, welding is critical towards both GMP/Sterility and BLS-3/GAPIII. The Working Instruction has to be adapted, to describe that any welding failures must be recorded in the equipment logbook.



CAPA-2+3 describe the actions. Completion of both CAPA's is a prerequisite before restart of production with virus in A10.

CAPA -9 describes that additional PQ challenge tests will be done on both welding and sealing equipment with regard to sterility and biosafety. In this PQ also welding and sealing under non-standard conditions will be tested, such as liquid containing tubes and tubes under pressure.

#### 5.5.3 Pressure hold tests [REDACTED]

This is not the RC or part of the direct RC of the spill; implementation of pressure hold tests however will improve the robustness of the process.

Pressure hold tests [REDACTED] assemblies have to be developed and implemented.

Working Instruction and BPR have to be adapted and trained. CAPA-2+3 describe the actions. Completion of both CAPA's is a prerequisite before restart of production with virus in A10.

#### 5.5.4 VHP of room/HVAC

A Gas Cycle Development and Proving run have been done and reported in RAP-91193v01 Exhaust HEPA's were not part of the Gas Cycle Development and Proving Run.

PQ of the VHP-cycle to be carried out except for exhaust HEPA's. CAPA-7 describes the actions. Rooms have been VHPed prior to maintenance. HEPA's will be tested as part of maintenance.

#### 5.5.5 Compressed air / pressure

This is not the RC or part of the RC of the spill. Compressed air is used to drain the [REDACTED] [REDACTED] A pressure gauge is used, but no (HI) limits are set. High pressure could lead to leakage and spill of [REDACTED]

Pressure safety valves with max 1.2 bar upper limit have to be installed on the bioreactors Bio [REDACTED] Bio [REDACTED] and Bio [REDACTED] E. CAPA-8 describes the actions.

#### 5.5.6 Routing after spill and spill drill

Routing and spill drill are not the RC or part of the RC. Routing and spill drill do not avoid spills, but if a procedure had been in place how to handle after a spill and the procedure had been trained properly, contamination of the operator and further spread and consequences could have been minimized or even avoided.

CAPA-2+3 describe the actions. A spill drill is already being prepared.

Completion of the CAPA's, including the spill drill, is a prerequisite for the restart of the production in A10.

### 5.6 Investigation of documents

#### 5.6.1 Batch Production record (BPR-88402v01)

The BPR contains too less details whether or not critical handling and checks have been carried out, such as; has pressure been released, have (scissor) clamps been placed.

The BPR has to be adapted on all aspects from virus culture, the DSP to the end of inactivation, with regard to biosafety aspects. CAPA-2+3 describe the actions. Completion of both CAPA's is a prerequisite before restart of production with virus in A10.





## 5.6.2 Work Instruction [REDACTED]

The Work Instruction does not contain sufficient instructions on precautions before, during and after making a seal.

The Work Instruction has to be adapted; use of clamps, scissor clamps, release of pressure including checks has to be described.

The BPR has to be adapted to record critical steps and checks on correct sealing.

The revised Work Instruction has to be trained and operators should be qualified  
CAPA-2+3 describe the actions. Completion of both CAPA's is a prerequisite before restart of production with virus in A10.

## 5.6.3 Work Instruction [REDACTED]

The Work Instruction does not describe a pressure test before use and how the test has to be done in detail.

The Work Instruction does not describe a test for absence of pressure after the clarification step and before disconnecting [REDACTED] and making seals.

The Work Instruction has to describe a pressure test before use, using a pressure gauge, describing the test pressure, duration of the test time and maximum pressure loss.

CAPA-2+3 describe the actions.

## 5.6.4 Pressure hold test [REDACTED]

The current test method is to check for visible leakage of filters and tubing. The pressure and maximum pressure decay are not defined. An objective test procedure has to be implemented in place to check whether [REDACTED] are leak tight. A test has to be developed. CAPA-6 describes the actions. This is a prerequisite for the restart of the production in A10.

## 5.6.5 Specific spill procedure, shower out and cleaning/disinfection

There is no specific procedure available for these aspects. They should be integrated in one specific spill procedure for A10. CAPA-2+3 describe the actions. The completion of both CAPA's is a prerequisite for the restart of the production in A10.

## 5.7 Investigation of environment

## 5.7.1 Qualification/classification

A10 is has been built as a BSL-3 facility, having under pressure in the rooms were activities with polio virus take place. Appendix 2 shows the floorplan with the room pressures. The production areas are classified as GMP-class D.

Maintenance on the HVAC was done in 2016 according to the authorized tag list [REDACTED]-51546v11).  
No major deviations were observed.



#### 5.7.2 ICMS control system

Under pressure in the involved rooms during spill was maintained and within limits; ICMS is validated and has recorded properly.

#### 5.7.3 Exhaust HEPA's

HEPA's were tested and replaced, if necessary, during maintenance 2016 according to plan.

Following the spill the exhaust HEPA's are regarded as contaminated with polio virus and must be handled as such.

The HEPA's should be integrity tested ASAP after a spill and replaced if necessary.

CAPA-7 describes the actions to VHP the exposed area and testing of the HEPA's of the BSL-3 area after a spill.

#### 5.7.4 VHP

Exposed rooms have been manually disinfected several times with chlorine according the general spill procedure and also according the regular daily cleaning.

Rooms should be VHPed after spill asap. SOP-49760v04 is under revision and will describe the VHP-process using Bioquell equipment based on RAP-91193v01.

CAPA-7 describes the actions to VHP the exposed area and testing of the HEPA's of the BSL-3 area after a spill.

### 6 Outcome of the Root Cause Analysis

The RCA revealed that the spill occurred at the time of disconnecting the tubing between [REDACTED]

This activity is not a step of the production process. The emptying and disconnecting of [REDACTED] are part of removal of used equipment. In this particular case the activities in this situation were non-standard, i.e. there was pressure on the system. This finally resulted in the leakage.

In the primary RCA this was appointed as the direct cause of the spill and this is confirmed from the more detailed RCA by the multi-disciplinary RCA-team.

Based on the detailed RCA, overpressure on the system is still regarded as the root cause of the spill, but multiple causes however have led to this situation.

**RCA of virus spill in production facility A10**  
**Leakage of tubing after heat sealing**

These are:

- an insufficient number of operators was available,
- on critical moments with regard to biosafety there was no or insufficient supervision of experienced and trained operators,
- operators were not yet fully qualified for all DSP activities,
- not all equipment was qualified and released for regular production,
- disassembly, disconnection and removal of used, virus containing material is an under-estimated part of the overall process,
- a specific spill procedure and a spill drill were not part of the training program,
- some working instructions and batch production records are insufficiently detailed in critical biosafety aspects.

## **7 Discussion and Conclusion**

Bilthoven Biologicals has produced monovalent bulk IPV with WPV for a long time in building U4, using a standard process and with sufficient trained and experienced operators to supervise and coach new less experienced colleagues. In building A10 the same process is used as in U4, however in a different setting and with some modifications. Management has clearly underestimated the effect of these 2 aspects on the training and supervision requirements for the new colleagues in this production facility. This has resulted in insufficient awareness of the operators involved of the risks of non standard situations, not only for the product, but also for biocontainment.

In preparation for the start up of building A10 extensive GAP analyses were performed in corporation with an external consultant to assess the gaps with GAPIII requirements. However not all recommendations from these GAP analyses were implemented at the time of the start. We will ensure that the critical recommendations will be implemented before the restart of production with WPV2 in A10.



**RCA of virus spill in production facility A10**  
**Leakage of tubing after heat sealing**

## 8 CAPA's

*CAPA's have not yet been opened in the QMS (Trackwise); current no's are temporary only.*

CAPA-1	Provide sufficient no of personnel: Recruitment is ongoing for:
	- Senior Operator USP
	- Senior Operator DSP
	- Senior Operator USP/DSP
	- Junior Operator
	- Technical Engineer
	- Planner/Coordinator
	- Validation Coordinator
CAPA-2	Provide sufficient training of personnel towards biosafety awareness Training is being planned for:
	- Overall training program including biosafety/GAPIII
	- General training on biosafety awareness
	- Training on specific A10 spill procedure
	- Spill Drill based on A10 spill procedure
	- Training on revised Work Instruction [REDACTED]
	- Training on revised Work Instruction [REDACTED]
	- Training on use of mouth masks [REDACTED]
	- Training of revised version of Batch Production Record, specifically on critical biosafety steps and checks on welding and sealing
	- Training of revised version of the clarification process
	- Training on how and where to use clamps and clamp scissors
	- Training on performing pressure hold test on the clarification unit, incl. pressure release
	- Training of Shower Out procedure as part of specific A10 spill procedure
CAPA-3	Write/update documents The following documents need to be written or updated:
	- Gowning procedure (SOP-50277): update with use of mouth mask
	- Batch Production Record (BPR-88402): update and improvement on details regarding description and recording of critical steps in disassembly and removal of used material
	- Work Instruction [REDACTED]: update with use of (scissor)clamps, release of pressure, no premature opening
	- Work Instruction of [REDACTED]: update with use of (scissor) clamps and recording of deviations in logbook
	- Work Instruction of [REDACTED]: update with pressure hold test before use using a pressure gauge, describing the test pressure, duration of the test time and maximum pressure loss. Also a test for absence of pressure



	after the clarification step and before disconnecting [redacted] and making seals before use, use of (scissor)clamps during and after process and disconnection, disassembly and removal of used materials
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spill drill: writing of scenario(s) based on and used for training of A10 spill procedure</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Use of scissor clamps and clamps: writing of a specific work instruction or integrated in existing work instructions</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A10 spill procedure (SOP-96260): update floor plan with locations of spill kit and PAPR, shower out procedure and cleaning/disinfection of rooms and equipment after spill</li> </ul>
CAPA-4	Revision of general incident procedure (SOP-49866) with RIVM/LCI:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Based on experience gained from spill incident procedure needs to be re-evaluated and adapted in corporation with RIVM / LCI</li> </ul>
CAPA-5	Provide test on antibodies type 2 for relevant employees:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prepare list of relevant employees from operations, QA, QC, technical - and cleaning department</li> <li>- Adapt Work Description Forms ("WOFs")</li> <li>- Make arrangements with medical department for blood sampling and testing</li> <li>- Reporting and evaluation of results</li> <li>- Define actions in case employee has no/insufficient type 2 antibodies</li> </ul>
CAPA-6	Development, documentation and training of pressure hold test on [redacted]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Development of test by Process Engineer</li> <li>- Supply of pressure gauge and other materials needed</li> <li>- Document test method and integrate method in Work Instruction of clarification process and Batch Production Record</li> <li>- Training of revised WI and BPR</li> </ul>
CAPA-7	VHP and test on HEPA's of BSL-3 area after spill
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prepare procedure for VHP of rooms, including partial VHP</li> <li>- Make arrangements with VHP-company</li> <li>- Investigation and decision making on which equipment can and cannot be VHPed and alternative decontamination method for equipment that cannot be VHPed</li> <li>- Asap after VHP of rooms has been carried out, HEPA-filters must be tested for integrity</li> <li>- Since, at this moment, HEPA's cannot be VHPed effectively, precautions have to be taken to prevent and protect workers and environment from exposure to possible virus containing HEPA's in case HEPA's do not comply with the requirements and need to be replaced.</li> </ul>
CAPA-8	Provide pressure safety valves for clean compressed air on all bioreactors
CAPA-9	Optimization of [redacted] (documents, PQ, training)
CAPA-10	Emergency plan in case of destructor failure and virus spill:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Discussion with BSO on alternatives</li> <li>- Writing and authorization of protocols</li> <li>- Informing of involved department and disciplines</li> </ul>



**Bilthoven Biologicals**  
Cyrus Poonawalla Group

**Rapport**

**RCA of virus spill in production facility A10**  
**Leakage of tubing after heat sealing**

**Prefix: RAP**  
**Record ID: 99609**

**Versie: 1**  
**Blad 21 van 27**

CAPA-11	Revision of relevant procedures on disassembly, disconnecting and removal of used material (virus culture / end of inactivation)
CAPA-12	Finishing IOQ and PQ's and reporting of medium- and engineering run and process validation
CC-99438	(CAPA-13) Change to decontaminate [REDACTED]

## 9 Appendices

### 9.1 Appendix 1: Surveillance protocol

Proposal: follow up protocol in case of an accidental exposure to poliovirus

Persons working with infectious poliovirus will be immunocompetent, fully vaccinated adults. In IPV production facilities the IPV schedule will be supplemented with an OPV boost, this will not be so for others.

Since GAPIII suggests the possibility of isolation of persons exposed to infectious PV2, a sampling and laboratory analysis schedule confirming or excluding poliovirus infection and secretion as soon as possible is advisable.

The proposed schedule includes as indicated below by the fat blue +.

- Serum sample from day 1 and a serum from day 10-15: for immune response by polio serum neutralization and IgM or IgA.
- Feces and throat swab from day 4 or 5 and day 7 or 8 for poliovirus excretion, detection by PCR and culture.

Later samples such as day 30 and 60 only if any of the former shows signs of infection.

Sampling schedule: poliovirus infection after accidental exposure at day 1.

Day	1*	4/5	7/8	10/15	30*	60
Spill	+					
Serum	+			+	+	
Feces		+	+	+	+	
Throat swab		+	+	+	+	+

Spill: collect the following information on the spill:

- poliovirus type
- concentration
- infectivity

If possible, provide a spill sample to the lab.

Laboratory analysis at RIVM

Spill: collect spill if possible by pipetting or swab

- Polio-specific 5'-UTR PCR: check for detectability, type and Ct
- Culture: WHO protocol: inoculate on Rd and L208 cells: check for infectivity

Serum:

- Polio SN test (takes 5 days)
- Polio IgA / IgM (1 day)
- Timing: Test as serum pair
- Measure: all or not exposure and infection

Throat swab: collect throat swab sample in GLY medium

- Type specific polio PCR
- WHO culture protocol: inoculate on 2xRd and 2xL208 rotortubes.
- Timing: start upon arrival of the sample at the lab
- Measure: all or not excretion

Feces: collect feces or anal swab

- Type specific polioPCR





**Bilthoven Biologicals**  
Cyrus Poonawalla Group

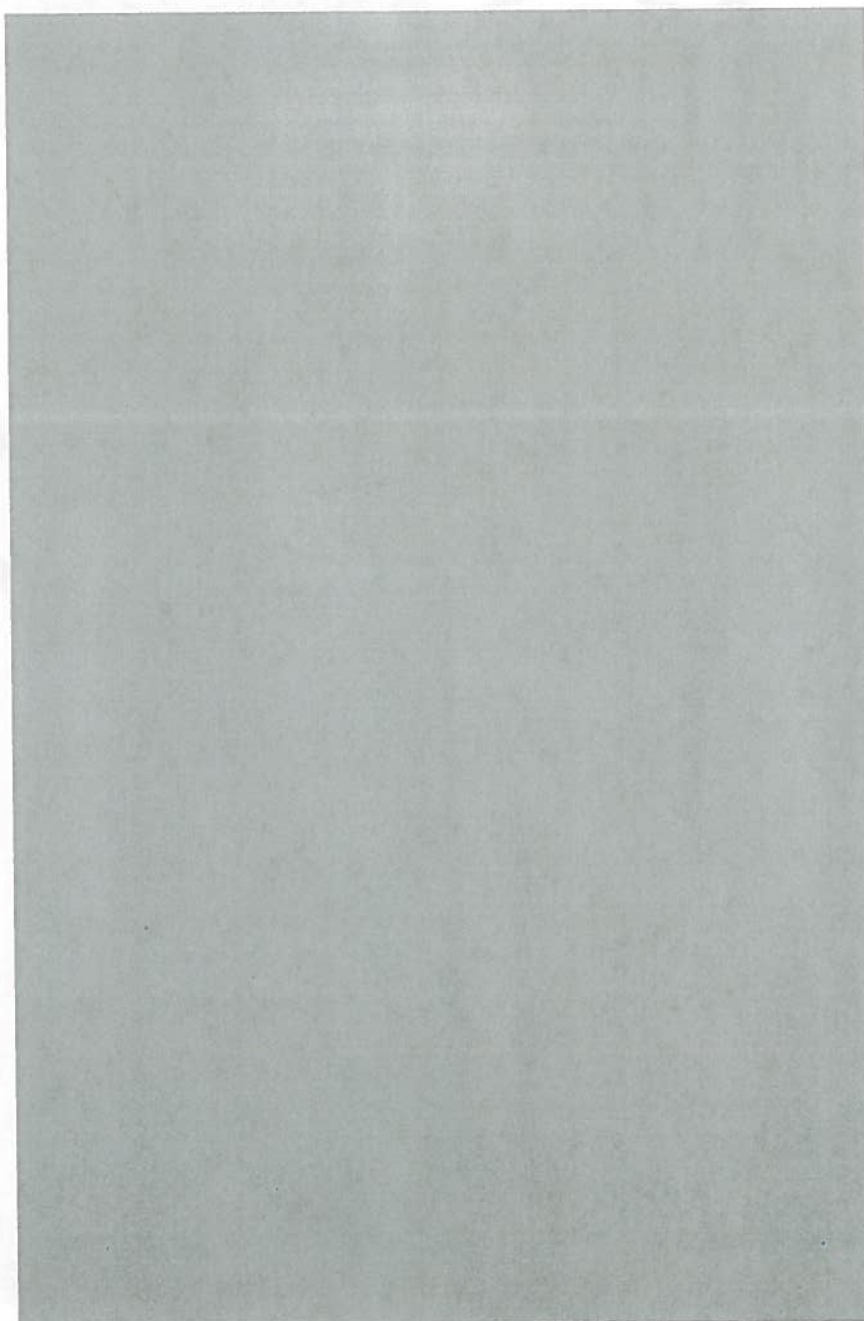
Rapport

**RCA of virus spill in production facility A10**  
**Leakage of tubing after heat sealing**

Prefix: RAP  
Record ID: 99609

Versie: 1  
Blad 23 van 27

## 9.2 Appendix 2: Floor plan A10 with room pressures







**Bilthoven Biologicals**  
Cyrus Poonawalla Group

Rapport

Prefix: RAP

Record ID: 99609

Versie: 1

Blad 24 van 27

**RCA of virus spill in production facility A10**  
**Leakage of tubing after heat sealing**

**9.3 Appendix 3: RCA Fish Bone diagram**





**Bilthoven Biologicals**  
Cyrus Poonawalla Group

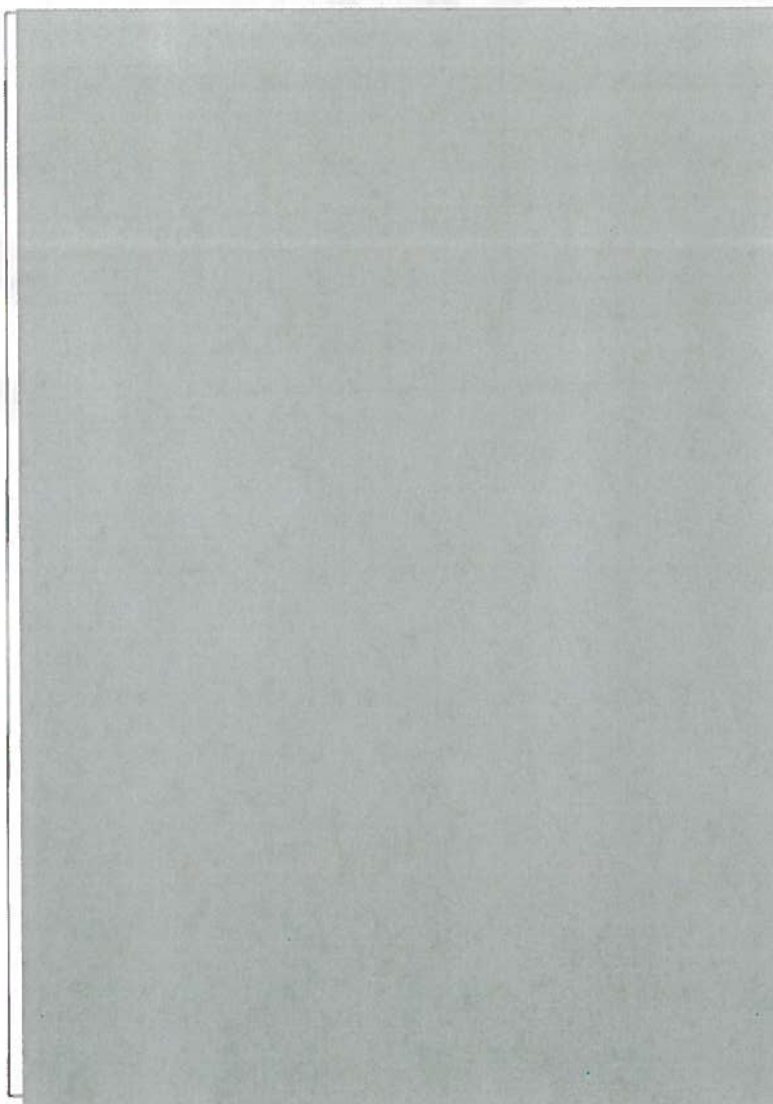
Rapport

Prefix: RAP  
Record ID: 99609

**RCA of virus spill in production facility A10**  
**Leakage of tubing after heat sealing**

Versie: 1  
Blad 25 van 27

#### 9.4 Appendix 4: Floor plan A10 with escape routes in case of virus spills





9.5 Appendix 5: Overview of GMP and Biosafety Risk Assessments performed for VBP-A10

	VBP-A10	
	HAZOP	RA
Cell cultivation	n.a.	n.a.
Virus cultivation		
Harvest		RAR-89801
Clarification	HAZOP DSP-A10-161207	RAR-89801
Concentration	HAZOP DSP-A10-161207	
Purification	HAZOP DSP-A10-161207	
Inactivation	HAZOP DSP-A10-161207	
Killtank	HAZOP Killtank-A10-160926	
HVAC	HAZOP HVAC-A10-161121	
BSC class III		RAR-90912
Facility	SWIFT Design-A10-161019	RAR-93073 Routing
People		RAR-93073 Routing
Procedures		
Process	BLT-16-003 SWIFT Process-A10-161026	RAR-89801

**RCA of virus spill in production facility A10**  
**Leakage of tubing after heat sealing**

## 9.6 Appendix 6: References of applicable documents and version numbers

These documents and versions were valid at the time of the polio spill

No	Doc code	Description	Version
1.	SOP-49866	Instructies bij Incidenten, Ongevallen en Calamiteiten ( <i>Instructions in case of Incidents, Accidents and Calamities</i> )	06
2.	BPR-88402	Monovalent bulk IPV A10	01
3.		Clarificatie virusoogst m.b.v. [redacted]	01
4.		[redacted]	
5.	SOP-49913	Failure Investigation and Root Cause Analyses.	05
6.	SOP-50277	Omkleedprocedure afdeling VBP-A10 ( <i>Gowning procedure VBP department A10</i> )	09
7.		Gebruik van het [redacted]	04
8.	SOP-96269	(draft) Procedure by biologische spills VBP-A10	01
9.		Het gebruik van een [redacted] als ademhalingsbescherming ( <i>use of a [redacted] as breath protection</i> )	01
10.	RAP-82699	IQ/OQ van [redacted] (#50532 en #51422) in A10.012	01
11.		Verkorte IOQ van [redacted] in A10, project I900570 (CC-81887) ( <i>Reduced IOQ of [redacted]</i> )	01
12.	RAP-97413	A10 (VBP); IOQ rapport [redacted]	01
13.	SPC-51546	Taglist building A10	11
14.	SOP-49760	Uitgassen productieruimten afdeling Pilot plant ( <i>fumigation of production area Pilot Plant</i> )	04
15.	RAP-91193	Ontwikkelen en kwalificeren VHP cycle tbv IPV containment gebouw. ( <i>Development and qualification of VHP-cycle for IPV containment building</i> )	01





Inspectie voor de Gezondheidszorg  
Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Bilthoven Biologicals B.V.  
t.a.v. [redacted]  
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9-13  
Postbus 457  
3720 AL DE BILTHOVEN

Overal 10.2.e

**Farmaceutische Bedrijven**  
Stadsplateau 1  
3521 AZ Utrecht  
Postbus 2680  
3500 GR Utrecht  
T 088 120 5000  
F 088 120 5001  
[www.igz.nl](http://www.igz.nl)

**Inlichtingen bij**

**Ons kenmerk**

**Bijlagen**  
1

Datum 6 juli 2017  
Onderwerp Concept gespreksverslag 6 juni 2017

Geachte heer [redacted],

Op 6 juni 2017 hebben we gesproken over de polio spill in april 2017 bij uw bedrijf. Hierbij is ook de incident analyse aan de orde geweest welke u de inspectie eerder had toegezonden.

Op 14 juni 2017 heeft de inspectie een tweede versie van de incident analyse ontvangen met als titel "RCA of virus spill in production facility A10; Leakage of tubing after heat sealing". Dit rapport (ID: 99609) bouwt voort op het initiële rapport (ID: 99756). De informatie in dit rapport is niet verwerkt in het concept gespreksverslag.

#### **Feitelijke onjuistheden**

Bijgaand treft het conceptverslag van dit gesprek. Mocht het conceptverslag feitelijke onjuistheden bevatten, dan verzoek ik u de Inspectie zo spoedig mogelijk doch uiterlijk hierover **vóór 1 augustus 2017** te berichten.

Aanvullend verzoek ik u in uw reactie in te gaan op de vragen in het conceptverslag die naar uw mening nog onvoldoende zijn geadresseerd in de tweede versie van de incident analyse.

De Inspectie ontvangt een overzicht van feitelijke onjuistheden bij voorkeur als een PDF document op het e-mail adres: [gmpqdp@igz.nl](mailto:gmpqdp@igz.nl)

Met vriendelijke groet

[redacted signature block]



Overal 10.2.e, tenzij anders  
aangegeven

**Farmaceutische Bedrijven**  
Stadsplateau 1  
3521 AZ Utrecht  
Postbus 2518  
6401 DA Heerlen  
T 088 120 50 00  
F 088 120 50 01  
www.igz.nl

**Inlichtingen bij**

gripesr@igz.nl

**Ons kenmerk**

# verslag

Omschrijving  
Vergaderdatum en -tijd  
Vergaderplaats

Aanwezig

Concept gespreksverslag  
6 juni 2017 15:00-16:00 uur  
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Stadsplateau 1,  
Utrecht  
Bilthoven Biologicals B.V. (hierna BBio):  
[redacted]; [redacted]  
[redacted]; [redacted]  
Inspectie voor de Gezondheidszorg (hierna: inspectie)  
[redacted]; Senior inspecteur  
[redacted]; Coördinerend specialistisch  
inspecteur  
[redacted]; notulist

## Inleiding

De aanwezigen stellen zich aan elkaar voor. [redacted] kent beide aanwezigen van Bilthoven Biologicals vanuit haar functie als coördinerend specialistisch inspecteur voor GMP. Vanwege het vertrek van collega [redacted], sluit [redacted] bij dit gesprek aan. [redacted] is vanuit zijn functie als senior inspecteur en deskundige op het gebied van infectieziekten/infectiepreventie, bij dit gesprek aanwezig.

[redacted]

De aanwezigen stemmen in met de geluidsopname ten behoeve van het maken van een verslag, waarna de geluidsopname gewist zal worden.

## Doelstelling gesprek

De inspectie heeft Bilthoven Biologicals uitgenodigd zodat zij hun visie op de situatie weer kunnen geven met als doel het helder in kaart brengen van wat er gebeurd is tijdens het productieproces en de periode direct na de spil. Aansluitend aan het gesprek met Bilthoven Biologics, zal er een gesprek met [redacted] van RIVM plaatsvinden. Hij zal zijn visie over het opvolgprotocol weergeven.

## Situatieschets

In het incidentenrapport komt een deel over het binnen containment en een deel over het buiten containment aan de orde.





Nadat de mogelijk besmette persoon zich ontdaan heeft van alle materialen, gedoucht heeft en schone kleding heeft aangetrokken, gaat deze persoon buiten containment. Hij meldt zich bij de bedrijfsarts, waar hij een aantal aanwijzingen krijgt waar hij zich in de thuissituatie aan moet houden.

Er bestaat een verschil tussen de aanwijzingen die de medewerker van de bedrijfsarts heeft mee gekregen en het opvolgprotocol. De inspectie heeft hier een aantal vragen over, te weten:

- Waarom krijgt de besmette medewerker geen aanwijzingen mee die vastgelegd zijn bij een mogelijk risico?
- Waarom is er een verschil tussen het opvolgprotocol en het SOP? De proposal van de annex 8 uit het incidentenrapport verschilt met hoofdstuk 7 uit het SOP.
- De besmette persoon is naar huis gegaan en is volgens het protocol een aantal keren getest. Waarom zijn de autoriteiten pas op de hoogte gesteld nadat de persoon positief getest was?
- Hoe ziet BBio het risico van een persoon die mogelijk besmet is met het poliovirus type 2 en die mogelijk de containment barrière heeft overschreden in een wereld waarin poliovirus type 2 ge-eradiceerd is verklaard en waarbij het vrijkomen van het virus immense gevolgen kan hebben?
- De inspectie wijst BBio op de gevaren bij het niet goed beheren van het geëradiceerde wild poliovirus type 2. Heeft BBio de risico's van een besmette medewerker gebagatelliseerd? Er liggen hier weliswaar geen wetten aan ten grondslag, maar de inspectie wil graag weten hoe BBio dergelijke risico's ingeschat heeft in het kader van het opvolgprotocol, ook met het oog op GAP III?

\_\_\_\_\_ geeft aan zij de situatie uiterst serieus genomen hebben. Zij hebben zeer zorgvuldig gehandeld, toen bleek dat er een medewerker mogelijk besmet zou zijn met het poliovirus type 2, zowel naar de medewerker als naar de buitenwereld, het LCI en de media toe. Zowel de burgemeester als de veiligheidsregio zijn ingelicht toen bleek dat de medewerker positief getest was. Volgens \_\_\_\_\_ was dit de eerste keer dat zij met een dergelijke situatie te maken hebben gehad en ook met de documentatie die hieraan ten grondslag ligt zoals het opvolgprotocol en de richtlijnen van het LCI. De inspectie geeft aan dat er 9 jaar geleden een zich vergelijkbaar incident heeft voor gedaan bij BBio, waarbij een medewerker besmet is geraakt met een vloeistof en heeft thuis de kleding gewassen en heeft verder geen acties ondernomen. De inspectie is destijds op bezoek geweest bij het NVI en heeft de afspraak gemaakt indien een dergelijk geval zich weer voor zou doen dat de inspectie op de hoogte gesteld zou worden. De inspectie wil graag weten wat er vooraf gegaan is in de periode van besmetting tot het naar huis sturen van de medewerker, waarbij er een aantal maatregelen zijn mee gegeven zoals niet in contact komen met niet-gevaccineerde kinderen. \_\_\_\_\_ geeft aan dat dit onderwerp in de evaluatie met het RIVM naar voren zal komen. In het kader van GAPIII zullen zij er alles aan doen om aan deze vastgestelde procedures te voldoen.

### **Protocol bij besmetting**

De inspectie vraagt waar de instructie, die aan de naar huis gestuurde medewerkers zijn mee gegeven, dat zij zich moesten douchen en niet mochten knuffelen, op gebaseerd is. \_\_\_\_\_ geeft aan dat dit een grijs gebied is tussen wat het RIVM/LCI aangeeft en wat BBio zelf doet. Bij vermoeden van een besmetting neemt BBio als eerste contact op met de bedrijfsarts. De bedrijfsarts meldt bij LCI en die beslist vervolgens wat er met de besmette persoon moet gebeuren. BBio heeft daarna geen rol meer in de situatie. BBio heeft in deze situatie het protocol gevolgd zoals opgesteld door het RIVM.





containment op het bedrijfsterrein kunnen houden. Dit geldt niet alleen voor het poliovirus, maar ook voor alle andere virussen die bij BBio geproduceerd worden.

### Evalueren situatie door BBio

BBio geeft aan dat zij deze situatie gaan evalueren. Zij zullen de gesprekken aangaan met de betrokken GGD's en het LCI, maar zullen ook intern evalueren met de bedrijfsarts. Naar aanleiding van dit incident is er een contract opgesteld met de bedrijfsarts van het RIVM. Dit was nog gebaseerd op afspraken uit het verleden. Het was nog niet helder vast gelegd wat de rol van de bedrijfsarts was. Het contract betreft een financieel contract, maar er zijn nog geen quality agreements in opgenomen.

De inspectie vraagt zich af of het BBio zich realiseert dat zij afgaat op het advies van de bedrijfsarts, waarbij hij ook het volksgezondheidsaspect hierin opneemt en dit niet duidelijk is opgenomen in een contract. BBio merkt op dat het gaat om een jarenlange samenwerking met deze bedrijfsarts en dat zij vertrouwen op zijn vakkennis op dit gebied. De bedrijfsarts wordt ingehuurd als arbodienst binnen het RIVM.

De inspectie merkt op dat er niets gedocumenteerd is op het gebied van de volksgezondheidsbelangen op het moment dat de medewerker naar huis is gegaan. Wellicht heeft niemand zich hier verantwoordelijk voor gevoeld. De bedrijfsarts heeft contact gehad met LCI op moment dat het monster van de feces van de besmette medewerker positief is bevonden. Dit was op vrijdagmiddag 18.00 uur, 5 dagen na het incident.

De inspectie geeft aan dat de documentatie die de medewerker mee krijgt bij besmetting geen onderdeel is van het SOP. BBio moet haar procedures hier op aanpassen. Ook gezien het feit dat er 9 jaar geleden zich een vergelijkbare situatie heeft voorgedaan, waarbij de procedures op dit gebied toen al aangepast hadden moeten worden.

### Rapport incidentenanalyse

De inspectie heeft de incidentenanalyse van 14 april ontvangen en gelezen. Er is echter een uitgebreidere versie van deze incidentenanalyse beschikbaar, waarin de besmette medewerker is geïnterviewd. Dit was eerder niet mogelijk, aangezien de medewerker in quarantaine zat. Het nieuwe rapport zal uitgebreider ingaan op het stuk van primaire en secundaire containment.

In het oude proces bestond er een filterstraat, losse filters, die via flexibele tubing met elkaar zijn verbonden, waarbij er een groot risico bestaat op een spil. In het nieuwe proces zijn deze [redacted]

10.1.c  
+  
10.2.g

[redacted] maar met name in de handling. In de handling is het mis gegaan, er bestond ook geen procedure voor hoe deze handeling uitgevoerd moest worden. Op het moment dat de [redacted] afgekoppeld moet worden, wordt deze zo veel mogelijk leeggedrukt met overdruk, voordat hij afgekoppeld wordt, door de slang los te knippen en te sealen. Dit is geen specifiek moeilijke handeling, maar de medewerker is dit vergeten. De inspectie vraagt zich af waarom deze kritische handeling niet in het SOP beschreven staat. BBio heeft zich te veel gefocused op productie deel. Een SOP over het afkoppelen van de [redacted] na productie bestond nog niet. De risicoanalyse is hier inmiddels op aangepast. Desbetreffende medewerker was tijdens dit proces afgeleid. Bij het invoeren van [redacted] is wel een risicoanalyse uitgevoerd en er is gekeken naar standaardafwijkingen. De inspectie vraagt of het bedrijf de risicoanalyse heeft uitgebreid ook naar andere processen waar [redacted] gebruikt worden. Bbio is hiervan niet op de hoogte.

10.1.c  
+  
10.2.g

De inspectie kan op basis van dit incidentenanalyse rapport niet opmaken of de [redacted] correct werkten.



Achteraf gezien zou BBio het anders gedaan hebben en hadden zij de medewerker niet naar huis gestuurd. Dit hebben zij ook met het LCI besproken.

#### **Risicoanalyse**

De inspectie vraagt of er een risicoanalyse wordt uitgevoerd indien een dergelijke situatie zich voordoet. In hoeverre speelt de publieke gezondheid in een dergelijke situatie bij BBio een rol? BBio geeft aan dat dit een rol is gaan spelen sinds de invoering van GAPIII. Voor de situatie zoals die zich heeft voorgedaan, is dit protocol niet toegepast. De medewerker krijgt instructies van de bedrijfsarts waaraan hij zich moet houden en deze instructies zijn beperkt. BBio geeft aan dat zij nog geen risicoanalyse hebben gemaakt voor poliovirus type 2, maar dat deze ook niet voor de andere vaccins bestaan die bij BBio geproduceerd worden.

BBio geeft aan dat het ontwikkelen van het vaccin tegen poliovirus type 2 sneller is gegaan dan zij intern hebben kunnen aanpassen. Daarnaast bestaat er, in een net geprivatiseerde situatie, een spanningsveld tussen enerzijds de volledige productie stil te laten leggen, zodat de productie aan de normen van GAPIII voldaan kan worden en anderzijds aan de grote vraag vanuit de markt om aan de levering van de vaccins te kunnen voldoen.

#### **Tussenliggende periode tussen besmetting en positieve test van de medewerker**

De inspectie wil graag duidelijkheid over de periode die ligt tussen het moment dat de medewerker naar huis is gestuurd en het moment dat deze persoon positief getest is op het poliovirus type 2. Zij wil weten welke instructies de medewerker heeft mee gekregen en op welke wijze dit gemonitord is door BBio.

BBio geeft aan dat bij een mogelijke besmetting van een medewerker, de standaardinstructie bestaat uit het zo min mogelijk contact hebben met anderen, waarbij men uit moet kijken bij ongevaccineerden en mensen met een verminderde weerstand. In het geval van de poliobesmetting is de medewerker geadviseerd in huis te blijven. Dit advies was in overleg met het LCI en door de GGD ook opgevolgd. BBio was zich er niet van bewust dat ondanks dat iemand gevaccineerd is toch drager kan zijn van het virus. Zij volgden hierin het advies op van de bedrijfsarts. De inspectie is van mening dat een bedrijf zoals BBio op de hoogte van deze risico-inschattingen zou moeten zijn. BBio geeft aan hiervan geleerd te hebben.

De inspectie vraagt zich af of er advies ingewonnen is bij de GGD over de risico's bij mogelijke besmetting door de medewerker. De GGD is pas in beeld gekomen, nadat de medewerker positief is bevonden. BBio had geen contact met de GGD, want dit ging via het LCI. Normaal gesproken is er contact met de GGD als het gaat om ziekte, echter het betreft hier een drager. Ondanks dat is de inspectie van mening dat de GGD had kunnen helpen bij het treffen van maatregelen, aangezien de besmette medewerker zich buiten het terrein van de fabriek begaf. Het is geen wenselijke situatie als de besmette persoon virus gaat uitscheiden en dit in het riool terecht komt. De inspectie is van mening dat er snel een protocol moet komen die deze risico-inschattingen beschrijft. Toen er contact met de GGD opgenomen was, zijn er aanvullende maatregelen getroffen en is er o.a. een dioxie bij de besmette medewerker geplaatst.

BBio onderschrijft dat zij op het gebied van monitoring van de besmette medewerker, gedurende de periode dat de persoon naar huis is gegaan en positief is getest, in gebreke is gebleven. Zij waren echter in de veronderstelling dat het LCI hier de volledig regie in nam namens de overheid. BBio zal het protocol hierin aanpassen en er over nadenken hoe zij iemand bij een mogelijke besmetting in



De vraag is of de inspectie het herziene incidentenrapport mag ontvangen met de volgende aanvullende vragen:

- De inspectie vraagt of het bedrijf de risicoanalyse heeft uitgebreid ook naar andere processen waar de [redacted] gebruikt worden. Is dit bij de processen uitgevoerd?
- Is nog overwogen of de [redacted] goed functioneerde?
- Geldt dit ook voor de tubing?
- Worden de deviaties van het testen op de specificaties van de tubing gelogd?
- Welk batch-tubing is gebruikt? Klopt het dat de ingangscontrole geen afwijkingen liet zien? Of heeft BBio iets gemist met de ingangscontrole? Functioneerde het apparaat naar behoren?

10.1.c  
+  
10.2.g

De inspectie vraagt of er mondklappers zijn gebruikt ten tijde van het incident. Er zijn geen mondklappers gebruikt omdat het hier om een closed system ging. Naar aanleiding van het incident heeft BBio deze procedure aangepast en er zal altijd een neus-mondklapper gebruikt moeten worden bij het produceren van het polio type II virus. Voor andere processen met levende virussen is dit nog niet expliciet afgesproken. BBio zal hier nog nader aandacht aan besteden.

De inspectie vraagt hoe veel keer BBio dit proces op de nieuwe locatie heeft uitgevoerd? Er zijn een engineeringbatch, een waterbatch en 2 PV-batches gedaan.

De inspectie vraagt hoe het komt dat er naar schatting 1,5 liter vloeistof uit een klein gaatje in de slang kan spuiten, terwijl er een klem op de slang was gezet door de medewerker. BBio geeft aan dat het waarschijnlijk ook gekomen is doordat er nog druk op de slang stond. Het was het restant dat nog in de slang zat, de normale oogst was er toen al door heen. In eerste instantie hebben de medewerkers zelf opgeruimd. In tweede instantie heeft iemand met speciale beschermende kleding voor een tweede keer opgeruimd. BBio stelt dat de medewerker besmet is bij het sproeien van de aerosolen en niet bij het opruimen van de plas. Het grootste risico op besmetting met het poliovirus vindt plaats via de mond of via de ogen. Er waren 2 medewerkers in de ruimte. Een medewerker was in de nabijheid van de slang en de andere medewerker was in een ander gedeelte van de ruimte aanwezig. Er is weinig risico op besmetting als er absorberende doeken, die overgoten worden met chloor, op de spil gelegd worden. De derde medewerker is niet gemonitord op besmetting door BBio. Bij het schoonmaken van de ruimte is deze ruimte niet uitgegast. In het nieuwe gebouw zal deze aanpassing gemaakt worden, zodat uitgassen van een ruimte wel gedaan kan worden.

De inspectie vraagt of er een kans is op een besmetting met omliggende ruimtes. Volgens BBio niet, want er was een in- en outletfilter, en een hepafilter. Deze filters worden elk jaar bij onderhoud gecontroleerd. Voordat BBio het gebouw weer in gebruik zal nemen, worden de hepa-filters vervangen. Het poliovirus kan niet overleven in een hepafilter, alleen in vochtige ruimtes. De inspectie vraagt of het virus zich nog via het luchtsysteem heeft kunnen verspreiden. BBio acht dit zeer onwaarschijnlijk, omdat dit virus zich met name in riolen bevindt.

De inspectie bedankt [redacted] en [redacted] voor hun komst en de verstrekte informatie.





Bilthoven Biologicals  
Cyrus Poonawalla Group

02 AUG. 2017 / 0001

Inspectie voor de Gezondheidszorg  
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Mevrouw [redacted]  
De heer [redacted]  
Stadsplateau 1  
3521 AZ UTRECHT

Overall 10.2.e, tenzij  
anders aangegeven

behandeld door [redacted]  
functie | afdeling  
Director Quality & Regulatory  
Department  
e-mail [redacted]@bblo.nl  
doorkiesnummer  
030- [redacted]  
fax nummer

onderwerp	datum	uw kenmerk	ons kenmerk	bijlagen
Concept gespreksverslag 6 juni 2017	31 juli 2017	[redacted]	[redacted]	1

Geachte mevrouw [redacted] en [redacted]

Hierbij doen wij u onze reactie toekomen op uw brief d.d. 6 juli 2017 met als onderwerp Concept gespreksverslag 6 juni 2017.

Tijdens het gesprek van 6 juni is verscheidene malen gerefereerd aan de status van Polio Essential Facility (PEF) en de daarbij behorende verplichtingen. Onze visie daarop is als volgt:

Een polioproductent heeft en heeft altijd gehad een verantwoordelijkheid ten aanzien van de algemene volksgezondheid en de gezondheid van haar medewerkers. Bilthoven Biologicals (en haar voorgangers RIVM en NVI) nemen deze verantwoordelijkheid zeer serieus en gedurende de vele jaren waarin wij poliovaccin produceren zijn er slechts een paar incidenten geweest met een mogelijk zeer beperkt risico voor de volksgezondheid. Dit is mede toe te schrijven aan onze manier van produceren en de zorgvuldigheid van onze medewerkers.

Door de wereldwijde inspanningen van de WHO zijn er stappen gezet in het eradiceren van polio. Met name circulerend wild polio type 2 is al geruime tijd niet meer gedetecteerd. Dit feit, in combinatie met het gegeven de OPV type 2 een risico vormt op vaccin geïnduceerd polio, door het terugmuteren van het verzwakte type 2 virus naar een virulentere vorm, heeft geleid tot het besluit te stoppen met vaccineren met OPV type 2. Dit is echter niet van toepassing in Nederland waar wordt gevaccineerd met IPV, dat alle 3 types poliovirus bevat. Dit betekent ons inziens dat het onderscheid tussen type 2 enerzijds en type 1 en 3 anderzijds in Nederland minder relevant is dan in landen waar met OPV wordt gevaccineerd.



Alle polioproductenten zijn er van doordrongen dat het ongewenst is dat poliovirus door toe doen van vaccinproductie vrij komt in de omgeving en zo een risico vormt voor onvoldoende gevaccineerde personen. In Nederland is de vaccinatiegraad voor polio nog steeds hoog, ook voor type 2.

De wereldwijde inperking van poliovirus uit productie en lab omgevingen wordt geregeld via GAP3 van de WHO. In GAP 3 worden verschillende fasen van implementatie onderscheiden:

1. Aanmelden als PEF bij de NAC
2. Uitvoeren van een GAP analyse van de huidige situatie t.o.v. GAP3
3. Verkrijgen van een Certificate of Participation, indien geaccepteerd door NAC als PEF
4. Interim Certificate of Containment, afgegeven door NAC na beoordeling GAP analyse
5. Certificate of Containment, afgegeven door NAC als is geconstateerd dat volledig wordt voldaan aan GAP3.

Uit een recente meeting bij VWS hebben wij begrepen dat per 1 jan 2018 de NAC zal worden opgericht. BBio heeft zich dus nog niet kunnen aanmelden als PEF. Dit betekent uiteraard niet dat BBio zich onttrekt aan haar verantwoordelijkheden t.o.v. poliocontainment, maar het is ook niet reëel te verwachten dat wij volledig voldoen aan GAP3. Onze eerste focus heeft gelegen op sectie 12 van GAP3, de facility.

Wij beschouwen onszelf dus op dit moment niet als een PEF en kunnen ook niet voldoen aan alle criteria van GAP3. Tijdens ons gesprek op 6 juni kregen wij de indruk dat wij door IGZ wel als PEF worden gezien.

Door de spill en de daarop volgende besmetting van een medewerker zijn er bij BBio en ook bij de andere betrokken partijen zaken aan het licht gekomen, die nog niet goed zijn ingeregeld. Dit zullen wij uiteraard oppakken (en zijn daar ook al mee bezig). Terugkijkend hebben wij ook geconcludeerd dat sommige beslissingen, zoals het naar huis sturen van de medewerker na de vermoedde besmetting en het niet direct nemen van maatregelen op de ontlasting apart op te vangen en te vernietigen na vaststellen van de besmetting niet juist zijn geweest in het licht van GAP3. Echter wel conform onze eigen procedures op dat moment.

#### Overzicht feitelijke onjuistheden in concept gespreksverslag 6 juni 2017

Hieronder behandelen wij puntsgewijs de feitelijke onjuistheden:

#### Pagina 2 van 5:

Zin 15 "...wat er vooraf gegaan is..." moet zijn: "...wat er gebeurd is..."

Pagina 3 van 53<sup>e</sup> alinea

"...ontwikkelen ... sneller is gegaan.." moet zijn: "... uitroeien en beheersen ... sneller is gegaan..."

O.a. door het polio-eradicatieprogramma van de WHO is de vraag naar polio sterker toegenomen, dan de productiecapaciteit bij BBio. Hierdoor is er een grote druk op de productie output, die als gevolg heeft dat de uitbreiding van de capaciteit onder hoge druk moet worden gerealiseerd. .

5<sup>e</sup> alinea

" BBio was zich..... drager kan zijn van virus": Dit is niet juist. BBio is zich altijd er van bewust geweest dat ook gevaccineerden drager kunnen zijn van het virus en daarmee een bron van besmetting vormen voor anderen.

6<sup>e</sup> alinea

Laatste zin: "er is een po-stoel met plastic zakken geplaatst bij mw". De plastic zakken werden met WIVA vaatjes afgevoerd door Ganzewinkel. Dit is niet op initiatief GGD gebeurd, maar op initiatief LCI. De uitvoering lag bij de GGD.

7<sup>e</sup> alinea

" BBio onderschrijft... in gebreke is gebleven". Wij betwijfelen of dat zo gezegd is: er is gehandeld volgens het opvolgprotocol van het LCI. Veel eerder testen heeft geen zin, incubatie heeft tijd nodig.

Pagina 4 van 51<sup>e</sup> alinea

"...is er een contract opgesteld..." moet zijn: "...wordt er een contract opgesteld..."

" de bedrijfsarts wordt ingehuurd als ARBO dienst van het RIVM" : de bedrijfsarts, die al jaren werkzaam is voor het RIVM, wordt door BBio geconsulteerd in geval van spills, vanwege de jarenlange ervaring van deze arts met de micro-organismen die bij BBio worden geproduceerd. Dit is dus een al lang bestaande situatie en niet het gevolg van deze spill.

2<sup>e</sup> alinea

"Ook gezien het feit .... hadden moeten worden": De beide incidenten zijn niet vergelijkbaar.

Bij de spill van 9 jaar geleden was sprake van versleping naar buiten. In het recente geval is daar geen sprake van. De besmette medewerker heeft gedoucht en de besmette kleding en materialen zijn vanuit het containment via de destructor afgevoerd.





De medewerker is daarna conform procedure in het opvolgprotocol opgenomen. Hier bestond een beperkt risico op indirecte verbreking van het containment via faeces van de medewerker. De corrigerende acties, die n.a.v. de spill 9 jaar geleden zijn voorgesteld, zijn geïmplementeerd.

5<sup>e</sup> alinea

2<sup>e</sup> regel "groot risico" moet zijn "groter" risico: in de vele jaren dat er volgens deze methode is geproduceerd zijn er geen besmettingen opgetreden. Technisch gezien is het risico van losse filters wel groter dan van [redacted].

10.1.c

+

10.2.g

Regel 6-10: "Op het moment....en te sealen":

Nadat [redacted] m.b.v. overdruk is leeggedrukt, wordt de overdruk verwijderd, de slang geseald en vervolgens doorgeknijpt.

Pagina 5 van 5

1<sup>e</sup> alinea

"Er zijn geen....polio type II virus" : Neus-mondmaskers worden niet alleen gebruikt bij productie en testen van type 2, maar bij alle polio-typen.

3<sup>e</sup> alinea

"In het nieuwe gebouw.... gedaan kan worden": de ruimten waarin met levend virus wordt gewerkt kunnen worden uitgegast, echter op dit moment niet tot achter de HEPA filters, zoals vereist in GAP3. Dit zal worden aangepast.

4<sup>e</sup> alinea

2<sup>e</sup> zin: "Volgens BBio..... hepafilter" moet zijn "er zijn in- en uitgaande HEPA-filter (H14) aanwezig op alle ruimtes binnen het containment".

In de bijlage bij deze brief treft u de antwoorden aan op de in de brief gestelde vragen naar aanleiding van het gesprek.

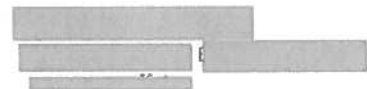
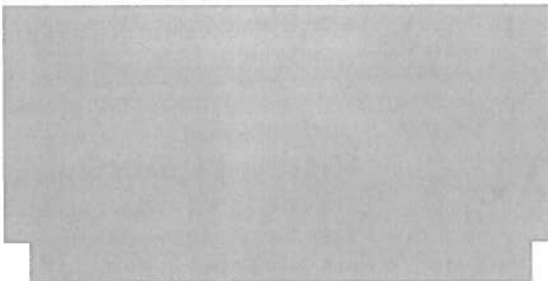




Tijdens het gesprek op 6 juni 2017 hebben wij begrepen dat U een bezoek wilt brengen aan productiegebouw A10, waar de spill heeft plaatsgevonden, voordat daar weer met levend virus wordt gewerkt. Dit vinden wij niet terug in het gespreksverslag. In de huidige planning staat een engineering run met virus gepland voor week 39. Een eventueel bezoek in week 37 of 38 zou daarom voor ons het best passen.

We hopen hiermee Uw vragen voldoende te hebben beantwoord.

**Met vriendelijke groet**



Blz van het verslag	Nr.	Vraag IGZ	Antwoord BBio
Blz. 2	1	Waarom krijgt de besmette medewerker geen aanwijzingen mee die vastgelegd zijn bij een mogelijk risico?	<p>Aan de besmette medewerker wordt door de bedrijfsarts mondelinge en schriftelijke informatie gegeven.</p> <p>De informatie betreft hygiëne maatregelen, het vermijden van contact met ongevaccineerden en een inschatting van de thuissituatie van de medewerker. Dit ter voorkoming van verspreiding en verslepen van de besmetting.</p> <p>Ook geruststelling van de besmette medewerker is onderdeel van de informatie voorziening door de bedrijfsarts.</p> <p>De informatie zal worden opgenomen in SOP-49866: Instructies bij incidenten, ongevallen en calamiteiten.</p>
	2	Waarom is er verschil tussen het opvolgprotocol en de SOP? de proposal van annex B uit het incidentrapport verschilt met hoofdstuk 7 uit de SOP	<p>RIVM/LCI is opsteller/eigenaar van het opvolgprotocol.</p> <p>LCI heeft het protocol gewijzigd. De wijziging is nog in de conceptfase en daarom nog niet opgenomen in de BBio-procedure. Het definitieve opvolgprotocol wordt opgenomen in de procedure.</p>
	3	De besmette persoon is naar huis gegaan en is volgens het protocol een aantal keren getest. Waarom zijn de autoriteiten pas op de hoogte gesteld nadat de persoon positief getest was?	<p>BBio heeft hierin de procedure volgens het opvolgprotocol gevolgd. RIVM/LCI is daarin leidend.</p> <p>Afgesproken is dat bij volgende incidenten, waarbij medewerkers mogelijk besmet zijn geraakt met WPV2, RIVM/LCI en GGD Regio Utrecht door BBio geïnformeerd zullen worden direct nadat is besloten dat een medewerker in het opvolgprotocol gaat.</p>
	4	Hoe ziet BBio het risico van een persoon die mogelijk besmet is met het poliovirus type 2 en die mogelijk de containment barrière heeft overschreden in een wereld waarin poliovirus type 2 ge-eradiceerd is verklaard en waarbij het vrijkomen van het virus immense gevolgen kan hebben?	<p>Door BBio wordt in het geval van spills en besmetting geen onderscheid gemaakt tussen polio virus type 1, 2 of 3.</p> <p>Ten tijde van de betreffende spill is het vigerende protocol gevolgd. In het protocol wordt geen onderscheid gemaakt tussen polio virus type 1, 2 en 3. Onderscheid in handelswijze voor de verschillende typen is voor Nederland minder belangrijk, omdat hier gevaccineerd wordt met IPV type 1, 2 en 3. Het vrijkomen van type 2 is in Nederland ongewenst, maar houdt geen immens risico in.</p> <p>BBio heeft het voornemen om PEF te</p>



			worden en in verband daarmee wordt GAP-III gefaseerd ingevoerd.
	5	De Inspectie wijst op de gevaren bij het niet goed beheren van het geëradiceerde wild poliovirus type 2. Heeft BBio de risico's van een besmette medewerker gebagatelliseerd? Er liggen weliswaar geen wetten aan ten grondslag, maar de inspectie wil graag weten hoe BBio dergelijke risico's ingeschat heeft in het kader van het opvolgprotocol, ook met het oog op GAP III?	BBio heeft de risico's ivm de besmette medewerker niet gebagatelliseerd. Nadat de medewerker positief was bevonden in de screeningstest, is onmiddellijk actie genomen. De autoriteiten en instanties zijn zo spoedig mogelijk op de hoogte gebracht, ook instanties die op dat moment niet geïnformeerd hoefden te worden. Er is een spill-team gevormd dat aanvankelijk dagelijks samenkwam om de gang van zaken te volgen en acties in gang te zetten en op te volgen.
	6	De inspectie geeft aan dat er 9 jaar geleden een zich vergelijkbaar incident heeft voorgedaan bij BBio, waarbij een medewerker besmet is geraakt met een vloeistof en heeft thuis de kleding gewassen en heeft verder geen acties ondernomen. De inspectie heeft is destijds op bezoek geweest bij het NVI en heeft de afspraak gemaakt indien een dergelijk geval zich weer voor zou doen dat de inspectie op de hoogte gesteld zou worden.	De beide incidenten zijn niet vergelijkbaar. Bij de spill van 9 jaar geleden was sprake van versleping naar buiten het containment. In het recente geval is daar geen sprake van. De besmette medewerker heeft gedoucht en de besmette kleding en materialen zijn vanuit het containment via de destructor afgevoerd. De medewerker is daarna conform procedure in het opvolgprotocol opgenomen. Hier bestond een beperkt risico op indirecte verbreking van het containment via faeces van de medewerker.
	7	De inspectie wil graag weten wat er gebeurd is in de periode van besmetting tot het naar huis sturen van de medewerker, waarbij een aantal maatregelen zijn meegegeven, zoals het niet in contact komen met niet-gevaccineerde kinderen.	De achtergrond van het Landelijke Opvolgprotocol van het LCI is dat in de korte periode tussen het optreden van de besmetting t/m het naar huis gaan, de kans op verspreiden van een mogelijke besmetting nihil is, vanwege de incubatietijd van het virus. De resultaten van de bloed- en speekselmonsters die direct na het optreden zijn genomen, waren negatief. Het niet in contact komen met ongevaccineerden is onderdeel van de instructies door de bedrijfsarts.
Blz. 3	8	De inspectie vraagt of er een risico-analyse wordt uitgevoerd indien een dergelijke situatie zich voordoet	Bij een spill met poliovirus wordt door de BSO een incident-rapport opgesteld. In het rapport worden een risico-analyse en conclusie vastgelegd en bepaald of er sprake is van een spill binnen of buiten het secundair containment. Criteria voor een spill binnen het containment zijn:

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- geen risico voor de veiligheid van de medewerkers in productie,</li> <li>- geen doorbreking van het secundair containment, waarbij biologisch actief materiaal buiten de containment grenzen is geraakt,</li> <li>- geen gevaar voor de volksgezondheid.</li> </ul>
	9	In hoeverre speelt de publieke gezondheid in een dergelijke situatie bij BBio een rol?	Van elke spill met polio virus wordt een incident-rapport opgesteld. Gevaar voor de publieke gezondheid is hierin een vast criterium. Bij gevaar voor de publieke gezondheid wordt een melding gedaan aan het bevoegd gezag.
	10	Voor de situatie, zoals die zich heeft voorgedaan, is dit protocol niet toegepast	BBio heeft de vigerende procedure gevolgd. Deze procedure moet nog worden aangepast aan GAP-III.
	11	De medewerker krijgt instructies van de bedrijfsarts waaraan hij zich moet houden en deze instructies zijn beperkt.	De instructies die de medewerker meekrijgt zijn afgestemd met RIVM/LCI en afdoende voor de huidige situatie. Voor GAP-III zijn aanvullende maatregelen nodig. Ook die worden vooraf afgestemd met de autoriteiten.
	12	BBio geeft aan dat zij nog geen risico-analyse hebben gemaakt voor polio virus type 2, maar dat deze ook niet voor de andere vaccins bestaan die bij BBio geproduceerd worden.	Voor de productie van monovalente bulk IPV in gebouw A10 en gebouw A7 zijn gap-analyses gemaakt op de faciliteiten m.b.t. de huidige situatie bij BBio en de regelgeving volgens GAP-III. Op grond daarvan zijn aanvullende risico-analyses uitgevoerd t.a.v. biosafety-aspecten van apparatuur, routing en het productieproces in het kader van GAP-III. Er is door BBio geen risico-analyse uitgevoerd op de situatie, waarbij polio virus wordt verslept of verspreid naar buiten het secundair containment en de risico's daarbij voor de volksgezondheid. Dergelijke risico-analyses zijn ook niet uitgevoerd voor de andere vaccinstammen van BBio.
	13	De inspectie wil graag duidelijkheid over de periode die ligt tussen het moment dat de medewerker naar huis is gestuurd en het moment dat deze persoon positief getest is op het poliovirus type 2	BBio geeft aan dat bij een mogelijke besmetting van een medewerker, de standaardinstructie bestaat uit het zo min mogelijk contact hebben met anderen, waarbij men uit moet kijken bij ongevaccineerden en mensen met een verminderde weerstand. Zie ook de opmerking bij punt 3.
	14	De inspectie wil weten welke instructies de	Nadat bekend was geworden dat de



		medewerker heeft mee gekregen en op welke wijze dit gemonitord is door BBio	medewerker positief was bevonden, is door BBio aan de medewerker meegedeeld dat hij thuis moest blijven. Monitoring heeft plaatsgevonden, door dagelijks contact met de medewerker door GGD, onder andere voor monsternamen. Door BBio is iedere 2 dagen contact onderhouden met de medewerker. Het advies om de medewerker thuis in vrijwillige isolatie te houden, is in overleg met BBio, het LCI en door de GGD opgevolgd. BBio was zich er niet van bewust dat iemand die gevaccineerd is toch drager kan zijn van het virus. Zij volgden hierin het advies op van de bedrijfsarts. De inspectie is van mening dat een bedrijf zoals BBio op de hoogte van deze risico-inschattingen zou moeten zijn. BBio geeft aan hiervan geleerd te hebben.
	15	De inspectie vraagt zich af of er advies ingewonnen is bij de GGD over de risico's van mogelijke besmetting door de medewerker. De GGD is pas in beeld gekomen nadat de medewerker positief is bevonden.	BBio had formeel geen contact met de GGD, want dit ging volgens het opvolgprotocol via het LCI. In de beginfase, nadat bekend was geworden dat de medewerker positief was, is er echter zeer intensief contact geweest tussen BBio, LCI, GGD en bedrijfsarts. Het LCI was leidend in het bepalen van de acties. Normaal gesproken is er contact met de GGD als het gaat om ziekte, echter het betreft hier een drager. Zie ook de opmerking bij punt 3
	16	Ondanks dat is de inspectie van mening dat de GGD had kunnen helpen bij het treffen van maatregelen, aangezien de besmette medewerker zich buiten het terrein begaf. Het is geen wenselijke situatie als de besmette persoon virus gaat uitscheiden en dit in het riool terecht komt. De inspectie is van mening dat er snel een protocol moet komen dat deze risico-inschattingen beschrijft.	Toen er door LCI contact met de GGD opgenomen was, zijn er aanvullende maatregelen getroffen. Er zijn o.a. dubbelwandige afvalvaten met zakken voor biologisch besmet materiaal bij de besmette medewerker geplaatst. BBio is van mening dat zij op het gebied van monitoring van de besmette medewerker, gedurende de periode dat de persoon naar huis is gegaan en positief is bevonden, correct en volgens protocol heeft gehandeld. Het LCI had hier de volledige regie namens de overheid.
Blz. 4	17	BBio zal de procedure hierin aanpassen en de opties onderzoeken hoe zij iemand bij een mogelijke besmetting in containment op het bedrijfsterrein kunnen houden. Dit geldt niet alleen voor het poliovirus,	BBio geeft aan dat zij deze situatie gaat evalueren. Zij zullen de gesprekken aangaan met de betrokken GGD's, het LCI en de bedrijfsarts. Ook zullen de mogelijkheden worden

		maar ook voor de andere vaccinstammen voor de producten die bij BBio geproduceerd worden.	nagegaan voor isolatie van medewerkers, direct na het optreden van een spill, waarbij sprake is van mogelijke besmetting.
	18	De inspectie vraagt zich af of BBio zich realiseert dat zij afgaat op het advies van de bedrijfsarts, waarbij hij ook het volksgezondheidsaspect hierin opneemt en dit niet duidelijk is opgenomen in een contract.	De bedrijfsarts van het RIVM is jarenlang ook de bedrijfsarts van NVI geweest en heeft daardoor ruime kennis van en ervaring met het omgaan met spills en andere incidenten binnen de vaccinproductie. Om deze reden maakt BBio in geval van spills nog steeds gebruik van de diensten van deze bedrijfsarts. De bedrijfsarts is in eerste instantie verantwoordelijk voor het welzijn van de medewerker en adviseert daarnaast t.a.v. aanvullende maatregelen om eventueel risico voor de volksgezondheid in te perken. Toe nu toe waren de diensten contractueel niet goed vastgelegd. Dit wordt nu opgepakt.
	19	<p>De inspectie merkt op dat er niets gedocumenteerd is op het gebied van de volksgezondheidsbelangen op het moment dat de medewerker naar huis is gegaan. Wellicht heeft niemand zich hier verantwoordelijk voor gevoeld. De bedrijfsarts heeft contact gehad met LCI op het moment dat het monster van de besmette medewerker positief is bevonden. Dit was op vrijdagmiddag 18.00 uur, 5 dagen na het incident.</p> <p>De inspectie geeft aan dat de documentatie die de medewerker mee krijgt bij besmetting geen onderdeel is van de SOP. BBio moet haar procedures hier op aanpassen. Ook gezien het feit dat er 9 jaar geleden zich een vergelijkbare situatie heeft voorgedaan, waarbij procedures op dit gebied toen al aangepast hadden moeten worden.</p>	<p>Er is conform het opvolgprotocol contact geweest met de bedrijfsarts en er is een incidentmelding gedaan door de BSO van BBio. In de incidentmelding is het contact met de bedrijfsarts vermeld, inclusief de informatie die is verstrekt aan de medewerker en dat de initiële monstername is uitgevoerd.</p> <p>Zie ook punt 6. Toen ging het om versleping via kleding. De procedure is hierop aangepast. Nu gaat het om verspreiding door een mogelijk besmette medewerker, waarbij de incubatietijd van belang is voor het daadwerkelijke risico.</p>
	20	De inspectie heeft de incidentanalyse van 14 april ontvangen en gelezen. Er is echter een uitgebreidere versie van deze incidentanalyse beschikbaar, waarin de besmette medewerker is geïnterviewd. Dit was eerder niet mogelijk, aangezien de medewerker in quarantaine zat. Het nieuwe rapport zal uitgebreider in gaan op het stuk van primaire en secundaire	Op 13 juni 2017 is een uitgebreidere versie van de incident-analyse geautoriseerd. Deze versie is ter beschikking gesteld aan de IGZ. In het rapport is de informatie van een interview met de betreffende medewerker verwerkt en is gedetailleerd ingegaan op de gang van zaken tijdens en na het optreden van de spill.



		containment.	
	21	<p>In het oude proces bestond er een filterstraat, losse filters, die via flexibele tubing met elkaar zijn verbonden, waarbij er een groot risico bestaat op een spil. In het nieuwe proces zijn deze filters vervangen door een [redacted]. Een [redacted] is ook een filtersysteem, procesmatig is er niet veel verschil, maar met name in de handling.</p> <p>In de handling is het misgegaan, er bestond ook geen procedure voor hoe deze handeling uitgevoerd moest worden. Op het moment dat [redacted] afgekoppeld moet worden, wordt deze zoveel mogelijk leeggedrukt met overdruk, voordat hij afgekoppeld wordt, door deze slang los te knippen en te sealen. Dit is geen specifiek moeilijke handeling, maar de medewerker is dit vergeten. De inspectie vraagt zich af waarom deze kritische handeling niet in de SOP beschreven staat.</p>	<p>BBio heeft te veel gefocust op het productie deel. Een SOP over het afkoppelen van [redacted] bestond nog niet. De werk-instructies voor [redacted] en de [redacted] zijn hier inmiddels op aangepast.</p> <p>Er zijn risico-analyses uitgevoerd op de biosafety aspecten van [redacted] filtratie proces. Daaruit zijn aanbevelingen ter verbetering gedaan. De aanbevelingen t.a.v. [redacted] zijn geïmplementeerd.</p>
	22	<p>Desbetreffende medewerker was tijdens dit proces afgeleid. Bij het invoeren van de [redacted] is wel een risicoanalyse uitgevoerd en er is gekeken naar standaardafwijkingen. De inspectie vraagt of het bedrijf de risicoanalyse heeft uitgebreid ook naar andere processen waar [redacted] gebruikt worden.</p>	<p>Er is een SWIFT-risico-analyse uitgevoerd op biosafety-aspecten van het productieproces in A10, waaronder de [redacted]. Daarbij is ook gekeken naar mogelijke afwijkingen van het standaard gebruik. Uit de risicoanalyse zijn aanbevelingen gedaan. BBio is in de fase om de aanbevelingen in te voeren.</p> <p>Ook zijn risicoanalyses uitgevoerd op de polioproductieprocessen in de gebouwen A7 en U4.</p> <p>[redacted] wordt op dit moment echter uitsluitend in A10 gebruikt.</p> <p>[redacted] was niet de root cause voor het spill incident in A10. Desondanks is de werk instructie van de tubesealer naar aanleiding van de spill aangepast om het risico op spills te reduceren. Dit is een BBio-brede werk instructie en geldt dus ook voor andere processen waarbij [redacted] worden gebruikt.</p>
	23	<p>De inspectie kan op basis van dit incidentenrapport niet opmaken of de [redacted] correct werkten</p>	<p>In de uitgebreide versie van het incidentenrapport (RAP-96609) is vermeld dat bij de betreffende tubesealer op het moment van het spill incident en daarvoor, geen storingen zijn opgetreden. In het logboek van [redacted] zijn geen</p>



		10.1.c + 10.2.g	<p>storingen gemeld.</p> <p>Op [redacted] is een IOQ uitgevoerd. Onderhoud en calibratie van het apparaat zijn conform plan uitgevoerd.</p>
Blz. 5		De vraag is of de inspectie het herziene rapport mag ontvangen met de volgende aanvullende vragen:	<p>Het 2<sup>e</sup> herziene rapport is na het bezoek aan de IGZ ter beschikking gesteld.</p>
	24	<ul style="list-style-type: none"> <li>- de inspectie vraagt of het bedrijf de risicoanalyse heeft uitgebreid ook naar andere processen waar [redacted] gebruikt worden. Is dit bij de processen uitgevoerd?</li> </ul>	Zie reactie bij punt 22.
	25	<ul style="list-style-type: none"> <li>- is nog overwogen of [redacted] goed functioneerde?</li> </ul> <p>10.1.c + 10.2.g</p>	<p>In de uitgebreide versie van de incidenten analyse is vermeld dat bij de betreffende [redacted] op het moment van het spill incident en daarvoor geen storingen zijn opgetreden. In het logboek van de [redacted] zijn geen storingen gemeld. Onderhoud en calibratie van het apparaat zijn conform plan uitgevoerd.</p>
	26	<ul style="list-style-type: none"> <li>- geldt dit ook voor de tubing?</li> </ul>	<p>Het betreft een regulier gebruikte type slang, waarvoor een grondstof specificatie beschikbaar is. De gebruikte batch slang is op de normale wijze ingekeurd en vrijgegeven volgens de grondstofspect. Er zijn bij het inkeurproces geen afwijkingen geconstateerd.</p>
	27	<ul style="list-style-type: none"> <li>- worden de deviaties van het testen op de specificaties van de tubing gelogd?</li> </ul>	<p>Wanneer afwijkingen worden gezien bij inkeur van de tubing, dan wordt, afhankelijk van de afwijking, de slang niet vrijgegeven voor gebruik en wordt een Leveringsafwijking gelogd in het QMS.</p>
	28	<ul style="list-style-type: none"> <li>- welke batch tubing is gebruikt? Klopt het dat de ingangscntrole geen afwijkingen liet zien? Of heeft BBio iets gemist bij de ingangscntrole?</li> </ul> <p>10.1.c + 10.2.g</p>	<p>Voor het maken van de verbinding tussen bioreactoren en [redacted] is gebruikt gemaakt van een slangverbinding, artikel nummer [redacted]</p> <p>Voor het maken van de slangverbinding tussen de [redacted] en [redacted] is gebruik gemaakt van artikel nummer [redacted]</p> <p>Deze laatste slangverbinding was betrokken bij de spill. Bij de onderdelen van deze set, waaronder de [redacted] zijn bij de inkeur door QC en de uitgangscntrole door de afdeling C&amp;S, na assemblage en sterilisatie, geen afwijkingen geconstateerd. De set is op de normale wijze vrijgegeven en in gebruik genomen.</p>
	29	<ul style="list-style-type: none"> <li>- functioneerde het apparaat naar</li> </ul>	Zie reactie bij punt 25.





		behoren?	
	30	De inspectie vraagt of er mondkmaskers zijn gebruikt ten tijde van het incident	<p>Er zijn geen mondkmaskers gebruikt omdat het hier om een closed system ging. Naar aanleiding van het incident heeft BBio deze procedure aangepast en er moet altijd een neus-mondmasker worden gedragen bij het produceren van het polio virus type 1, 2 en 3. Het dragen van een mond-/neus-masker is verplicht voor iedereen bij het betreden van ruimten waar werkzaamheden plaatsvinden met actief polio virus.</p> <p>De maatregel geldt voor Productie, QC en R&amp;D.</p> <p>Voor andere vaccinproductie processen is dit nog niet expliciet afgesproken. BBio zal hier nog nader aandacht aan besteden.</p>
	31	De inspectie vraagt hoe veel keer BBio dit proces op de nieuwe locatie heeft uitgevoerd?	Er zijn een waterbatch (zonder virus), een engineeringsbatch (met virus), en 2 Proces Validatie-batches gedaan.
	32	De inspectie vraagt hoe het komt dat er naar schatting 1,5 liter vloeistof uit een klein gaatje kan spuiten, terwijl er een klem op de slang was gezet door de medewerker.	BBio geeft aan dat het waarschijnlijk gekomen is doordat er nog druk op de slang stond. Het was het restant dat nog in de slang zat. De normale oogst was er toen al doorheen. (zie ook de beschrijving en root cause analyse in de uitgebreide versie van het rapport).
	35	In eerste instantie hebben de medewerkers zelf opgeruimd. In tweede instantie heeft iemand met speciale beschermende kleding voor een tweede keer opgeruimd. BBio stelt dat de medewerker besmet is bij het sproeien van de aerosolen en niet bij het opruimen van de plas. Het grootste risico op besmetting met het poliovirus vindt plaats via de mond of via de ogen. Er waren 2 medewerkers in de ruimte. Een medewerker was in de nabijheid van de slang en de andere medewerker was in een ander gedeelte van de ruimte aanwezig. Er is weinig risico op besmetting als er absorberende doeken, die overgoten worden met chloor, op de spil gelegd worden. De derde medewerker is door BBio niet gemonitord op besmetting. Bij het schoonmaken van de ruimte is deze ruimte niet uitgegast.	<p>N.a.v. het spill incident is de kledingprocedure aangepast m.b.t. het dragen van mond-/neusmaskers. Er is een specifieke spill-procedure voor A10 opgesteld en getraind. Volgens de aangepaste spill procedure moeten de aanwezige operators bij een spill de ruimte onmiddellijk verlaten. Door deze maatregelen is de kans op besmetting van de aanwezige operators sterk gereduceerd. Het opruimen van de spill vindt plaats door medewerkers met PAPR en een spatwaterdichte coverall.</p> <p>Omdat de medewerkers die hebben opgeruimd PAPR dragen, moeten ze wel douchen bij het verlaten van het containment, maar komen ze niet in het opvolgprotocol.</p> <p>Op 02 juni 2017 is de ruimte uitgegast als voorbereiding op de onderhoudsperiode. Bij het uitgassen zijn biologische indicatoren meegenomen. Deze waren na incubatie allemaal afgedood. In de huidige</p>

			<p>situatie kan niet door de in- en uitgaande HEPA-filters worden uitgegast.          Na aanpassen van de productielocatie in gebouw A10 kan wel door de HEPA-filters worden uitgegast.</p> <p>In de nieuwe productielocatie in gebouw A7 is deze voorziening aanwezig, zodat uitgassen van een ruimte wel gedaan kan worden.</p>
	36	De inspectie vraagt of er een kans is op een besmetting met omliggende ruimtes.	<p>Volgens BBio niet, want er zijn in- en uitgaande HEPA-filter (H14) aanwezig op alle ruimtes binnen het containment          De filters worden elk jaar bij onderhoud gecontroleerd op integriteit. De filters zijn na de spill getest en daarbij zijn geen afwijkingen geconstateerd.          In A10 is een ruimtedrukcascade ingesteld met een luchtstroom richting het containment. De ruimten met het grootste biosafety-risico hebben de laagste onderdruk. Er is geen recirculatie van de lucht, waardoor er geen risico bestaat dat andere ruimten besmet raken.</p>
	37	De inspectie vraagt of het virus zich nog via het luchtsysteem heeft kunnen verspreiden.	<p>BBio acht dit zeer onwaarschijnlijk, omdat gebleken is dat de HEPA-filters binnen het containment integer waren.</p>

Overal 10.2.e,  
tenzij anders  
aangegeven



Inspectie voor de Gezondheidszorg  
Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Bilthoven Biologicals B.V.

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9-13  
Postbus 457  
3720 AL DE BILTHOVEN

**Farmaceutische Bedrijven**  
Stadsplateau 1  
3521 AZ Utrecht  
Postbus 2680  
3500 GR Utrecht  
T 088 120 5000  
F 088 120 5001  
[www.igz.nl](http://www.igz.nl)

Inlichtingen bij

Datum 19 september 2017  
Onderwerp Vastgesteld gespreksverslag 6 juni 2017

Ons kenmerk

Uw kenmerk

d.d. 31 juli 2017

Bijlage  
1

Geachte

Op 6 juni 2017 hebben we gesproken over de polio spill in april 2017 bij uw bedrijf. Hiervan is u op 6 juli 2017 het concept gespreksverslag toegestuurd. U bent verzocht om eventuele om feitelijke onjuistheden voor 1 augustus 2017 kenbaar te maken.

#### Feitelijke onjuistheden

De Inspectie heeft voor de afgesproken datum een reactie van u ontvangen. Naar aanleiding hiervan bericht ik u.

Uw feitelijke onjuistheid: Pagina 2 van 5 zin 15:

**Conclusie:** De door u voorgestelde correctie is overgenomen.

Uw feitelijke onjuistheid: Pagina 3 van 5, 3<sup>e</sup> alinea: O.a. door het polio-eradicatieprogramma van de WHO is de vraag naar polio sterker toegenomen, dan de productiecapaciteit bij BBio. Hierdoor is er een grote druk op de productieoutput die als gevolg heeft dat de uitbreiding van de capaciteit onder hoge druk moet worden gerealiseerd.

*Reactie Inspectie:* akkoord

**Conclusie:** De betreffende alinea is aangepast.

Uw feitelijke onjuistheid: Pagina 3 van 5, 5<sup>e</sup> alinea: BBio is zich altijd er van bewust geweest dat ook gevaccineerden drager kunnen zijn van het virus, en daarmee een bron van besmetting vormen voor anderen.

*Reactie Inspectie:* uw opmerking is in tegenspraak met pagina 3-4 van 9 uit Bijlage 1, punt 14 waarin staat dat "BBio zich er niet van bewust was dat iemand die gevaccineerd is toch drager kan zijn".

**Conclusie:** De door u voorgestelde correctie is niet overgenomen

Uw feitelijke onjuistheid: Pagina 3 van 5, 7<sup>e</sup> alinea: Laatste zin.

*Reactie Inspectie:* de bewoording "onderschrijft dat zij in gebreke is gebleven" bevat een oordeel. De tekst is aan gepast naar een feitelijke omschrijving.

**Conclusie:** De door u voorgestelde correctie is deels overgenomen.



Uw feitelijke onjuistheid: Pagina 4 van 5, 1<sup>e</sup> alinea: contract bedrijfsarts  
**Conclusie:** de door u voorgestelde correctie is overgenomen.

Uw feitelijke onjuistheid: Pagina 4 van 5, 2<sup>e</sup> alinea: incident 9 jaar geleden  
*Reactie inspectie:* in beide situaties is sprake van een groot risico op het passeren van de containment barriere.

**Conclusie:** De door u voorgestelde correctie is niet overgenomen

Uw feitelijke onjuistheid: Pagina 4 van 5, 5<sup>e</sup> alinea : 2<sup>e</sup> regel en regel 6-10.  
**Conclusie:** de door u voorgestelde correcties zijn overgenomen.

Uw feitelijke onjuistheid: pagina 5 van 5, 1<sup>e</sup> alinea: dragen neus-mondmasker bij alle polio-typen.  
**Conclusie:** de door u voorgestelde correctie is overgenomen.

Uw feitelijke onjuistheid: pagina 5 van 5, 3<sup>e</sup> alinea: "in het nieuwe gebouw"  
**Conclusie:** de laatste zin in de alinea is verwijderd.

Uw feitelijke onjuistheid: pagina 5 van 5, 4<sup>e</sup> alinea: "Volgens BBio..."  
**Conclusie:** de door u voorgestelde correctie is overgenomen.

Met de aangebrachte correcties in het conceptverslag stelt de Inspectie dit verslag nu definitief vast. Als bijlage treft u het gecorrigeerde en vastgestelde verslag aan.

#### **Vervolgstappen**

Over mogelijk te nemen maatregelen naar aanleiding van de bevindingen van de inspectie wordt u separaat geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,

Coördinerend/Specialistisch Inspecteur

Ons kenmerk

Datum  
19 september 2017



Inspectie voor de Gezondheidszorg  
Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

Farmaceutische Bedrijven  
Stadsplateau 1  
3521 AZ Utrecht  
Postbus 2518  
6401 DA Heerlen  
T 088 120 50 00  
F 088 120 50 01  
www.lgz.nl

**Inlichtingen bij**

amogdp@lgz.nl

**Ons kenmerk**

# verslag

Omschrijving  
Vergaderdatum en -tijd  
Vergaderplaats

Aanwezig

Definitief gespreksverslag  
6 juni 2017 15:00-16:00 uur  
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Stadsplateau 1,  
Utrecht  
Bilthoven Biologicals B.V. (hierna BBio):  
[redacted]; [redacted]  
Inspectie voor de Gezondheidszorg (hierna: Inspectie)  
[redacted]; Senior inspecteur  
[redacted]; Coördinerend specialistisch  
inspecteur  
[redacted]; notulist

**Inleiding**

De aanwezigen stellen zich aan elkaar voor. [redacted] kent beide aanwezigen van Bilthoven Biologicals vanuit haar functie als coördinerend specialistisch inspecteur voor GMP. Vanwege het vertrek van collega mevr. [redacted], sluit [redacted] bij dit gesprek aan. [redacted] is vanuit zijn functie als senior inspecteur en deskundige op het gebied van infectieziekten/infectiepreventie, bij dit gesprek aanwezig.

[redacted]

De aanwezigen stemmen in met de geluidsopname ten behoeve van het maken van een verslag, waarna de geluidsopname gewist zal worden.

**Doelstelling gesprek**

De inspectie heeft Bilthoven Biologicals uitgenodigd zodat zij hun visie op de situatie weer kunnen geven met als doel het helder in kaart brengen van wat er gebeurd is tijdens het productieproces en de periode direct na de spill. Aansluitend aan het gesprek met Bilthoven Biologicals, zal er een gesprek met [redacted] van RIVM plaatsvinden. Hij zal zijn visie over het opvolgprotocol weergeven.

**Situatieschets**

In het incidentenrapport komt een deel over het binnen containment en een deel over het buiten containment aan de orde.

Nadat de mogelijk besmette persoon zich ontdaan heeft van alle materialen, gedoucht heeft en schone kleding heeft aangetrokken, gaat deze persoon buiten containment. Hij meldt zich bij de bedrijfsarts, waar hij een aantal aanwijzingen krijgt waar hij zich in de thuissituatie aan moet houden. Er is bestaat een verschil tussen de aanwijzingen die de medewerker van de bedrijfsarts heeft mee gekregen en het opvolgprotocol. De inspectie heeft hier een aantal vragen over, te weten:

- Waarom krijgt de besmette medewerker geen aanwijzingen mee die vastgelegd zijn bij een mogelijk risico?
- Waarom is er een verschil tussen het opvolgprotocol en het SOP? De proposal van de annex 8 uit het incidentenrapport verschilt met hoofdstuk 7 uit het SOP.
- De besmette persoon is naar huis gegaan en is volgens het protocol een aantal keren getest. Waarom zijn de autoriteiten pas op de hoogte gesteld nadat de persoon positief getest was?
- Hoe ziet BBio het risico van een persoon die mogelijk besmet is met het poliovirus type 2 en die mogelijk de containment barrière heeft overschreden in een wereld waarin poliovirus type 2 ge-eradiceerd is verklaard en waarbij het vrijkomen van het virus immense gevolgen kan hebben?
- De inspectie wijst BBio op de gevaren bij het niet goed beheren van het geëradiceerde wild poliovirus type 2. Heeft BBio de risico's van een besmette medewerker gebagatelliseerd? Er liggen hier weliswaar geen wetten aan ten grondslag, maar de inspectie wil graag weten hoe BBio dergelijke risico's ingeschat heeft in het kader van het opvolgprotocol, ook met het oog op GAP III?

[redacted] geeft aan zij de situatie uiterst serieus genomen hebben. Zij hebben zeer zorgvuldig gehandeld, toen bleek dat er een medewerker mogelijk besmet zou zijn met het poliovirus type 2, zowel naar de medewerker als naar de buitenwereld, het LCI en de media toe. Zowel de burgemeester als de veiligheidsregio zijn ingelicht toen bleek dat de medewerker positief getest was. Volgens [redacted] was dit de eerste keer dat zij met een dergelijke situatie te maken hebben gehad en ook met de documentatie die hieraan ten grondslag ligt zoals het opvolgprotocol en de richtlijnen van het LCI. De inspectie geeft aan dat er 9 jaar geleden een zich vergelijkbaar incident heeft voor gedaan bij BBio, waarbij een medewerker besmet is geraakt met een vloeistof en heeft thuis de kleding gewassen en heeft verder geen acties ondernomen. De inspectie is destijds op bezoek geweest bij het NVI en heeft de afspraak gemaakt indien een dergelijk geval zich weer voor zou doen dat de inspectie op de hoogte gesteld zou worden. De inspectie wil graag weten wat er gebeurt is in de periode van besmetting tot het naar huis sturen van de medewerker, waarbij er een aantal maatregelen zijn mee gegeven zoals niet in contact komen met niet-gevaccineerde kinderen. De [redacted] geeft aan dat dit onderwerp in de evaluatie met het RIVM naar voren zal komen. In het kader van GAPIII zullen zij er alles aan doen om aan deze vastgestelde procedures te voldoen.

### Protocol bij besmetting

De inspectie vraagt waar de instructie, die aan de naar huis gestuurde medewerkers zijn mee gegeven, dat zij zich moesten douchen en niet mochten knuffelen, op gebaseerd is. [redacted] geeft aan dat dit een grijs gebied is tussen wat het RIVM/LCI aangeeft en wat BBio zelf doet. Bij vermoeden van een besmetting neemt BBio als eerste contact op met de bedrijfsarts. De bedrijfsarts meldt bij LCI en die beslist vervolgens wat er met de besmette persoon moet gebeuren. BBio heeft daarna geen rol meer in de situatie. BBio heeft in deze situatie het protocol gevolgd zoals opgesteld door het RIVM.

Achteraf gezien zou BBio het anders gedaan hebben en hadden zij de medewerker niet naar huis gestuurd. Dit hebben zij ook met het LCI besproken.

### **Risicoanalyse**

De inspectie vraagt of er een risicoanalyse wordt uitgevoerd indien een dergelijke situatie zich voordoet. In hoeverre speelt de publieke gezondheid in een dergelijke situatie bij BBio een rol? BBio geeft aan dat dit een rol is gaan spelen sinds de invoering van GAPIII. Voor de situatie zoals die zich heeft voorgedaan, is dit protocol niet toegepast. De medewerker krijgt instructies van de bedrijfsarts waaraan hij zich moet houden en deze instructies zijn beperkt. BBio geeft aan dat zij nog geen risicoanalyse hebben gemaakt voor poliovirus type 2, maar dat deze ook niet voor de andere vaccins bestaan die bij BBio geproduceerd worden.

BBio geeft aan dat de vraag naar het vaccin door polio-eradicatie sneller toeneemt dan dat zij intern de processen hebben kunnen aanpassen. Daarnaast bestaat er, in een net geprivatiseerde situatie, een spanningsveld tussen enerzijds de volledige productie stil te laten leggen, zodat de productie aan de normen van GAPIII voldaan kan worden en anderzijds aan de grote vraag vanuit de markt om aan de levering van de vaccins te kunnen voldoen.

### **Tussenliggende periode tussen besmetting en positieve test van de medewerker**

De inspectie wil graag duidelijkheid over de periode die ligt tussen het moment dat de medewerker naar huis is gestuurd en het moment dat deze persoon positief getest is op het poliovirus type 2. Zij wil weten welke instructies de medewerker heeft mee gekregen en op welke wijze dit gemonitord is door BBio.

BBio geeft aan dat bij een mogelijke besmetting van een medewerker, de standaardinstructie bestaat uit het zo min mogelijk contact hebben met anderen, waarbij men uit moet kijken bij ongevaccineerden en mensen met een verminderde weerstand. In het geval van de poliobesmetting is de medewerker geadviseerd in huis te blijven. Dit advies was in overleg met het LCI en door de GGD ook opgevolgd. BBio was zich er niet van bewust dat ondanks dat iemand gevaccineerd is toch drager kan zijn van het virus. Zij volgden hierin het advies op van de bedrijfsarts. De inspectie is van mening dat een bedrijf zoals BBio op de hoogte van deze risico-inschattingen zou moeten zijn. BBio geeft aan hiervan geleerd te hebben.

De inspectie vraagt zich af of er advies ingewonnen is bij de GGD over de risico's bij mogelijke besmetting door de medewerker. De GGD is pas in beeld gekomen, nadat de medewerker positief is bevonden. BBio had geen contact met de GGD, want dit ging via het LCI. Normaal gesproken is er contact met de GGD als het gaat om ziekte, echter het betreft hier een drager. Ondanks dat is de inspectie van mening dat de GGD had kunnen helpen bij het treffen van maatregelen, aangezien de besmette medewerker zich buiten het terrein van de fabriek begaf. Het is geen wenselijke situatie als de besmette persoon virus gaat uitscheiden en dit in het riool terecht komt. De inspectie is van mening dat er snel een protocol moet komen die deze risico-inschattingen beschrijft. Toen er contact met de GGD opgenomen was, zijn er aanvullende maatregelen getroffen, o.a. voorzieningen bij de medewerker voor de afvoer van ontlasting.

BBio bevestigt dat zij op het gebied van monitoring van de besmette medewerker, in de periode tussen naar huis gaan en positief testen, geen actie heeft ondernomen. Zij waren in de veronderstelling dat het LCI hier de volledig regie in nam namens de overheid. BBio zal het protocol hierin aanpassen en er over nadenken hoe zij iemand bij een mogelijke besmetting in containment op het



bedrijfsterrein kunnen houden. Dit geldt niet alleen voor het poliovirus, maar ook voor alle andere virussen die bij BBio geproduceerd worden.

#### Evalueren situatie door BBio

BBio geeft aan dat zij deze situatie gaan evalueren. Zij zullen de gesprekken aangaan met de betrokken GGD's en het LCI, maar zullen ook intern evalueren met de bedrijfsarts. Naar aanleiding van dit incident wordt er een contract opgesteld met de bedrijfsarts van het RIVM. Dit was nog gebaseerd op afspraken uit het verleden. Het was nog niet helder vastgelegd wat de rol van de bedrijfsarts was. Het contract betreft een financieel contract, maar er zijn nog geen quality agreements in opgenomen.

De inspectie vraagt zich af of het BBio zich realiseert dat zij afgaat op het advies van de bedrijfsarts, waarbij hij ook het volksgezondheidsaspect hierin opneemt en dit niet duidelijk is opgenomen in een contract. BBio merkt op dat het gaat om een jarenlange samenwerking met deze bedrijfsarts en dat zij vertrouwen op zijn vakkennis op dit gebied. De bedrijfsarts wordt ingehuurd als arbodienst binnen het RIVM.

De inspectie merkt op dat er niets gedocumenteerd is op het gebied van de volksgezondheidsbelangen op het moment dat de medewerker naar huis is gegaan. Wellicht heeft niemand zich hier verantwoordelijk voor gevoeld. De bedrijfsarts heeft contact gehad met LCI op moment dat het monster van de feces van de besmette medewerker positief is bevonden. Dit was op vrijdagmiddag 18.00 uur, 5 dagen na het incident.

De inspectie geeft aan dat de documentatie die de medewerker mee krijgt bij besmetting geen onderdeel is van het SOP. BBio moet haar procedures hier op aanpassen. Ook gezien het feit dat er 9 jaar geleden zich een vergelijkbare situatie heeft voorgedaan, waarbij de procedures op dit gebied toen al aangepast hadden moeten worden.

#### Rapport incidentenanalyse

De inspectie heeft de incidentenanalyse van 14 april ontvangen en gelezen. Er is echter een uitgebreidere versie van deze incidentenanalyse beschikbaar, waarin de besmette medewerker is geïnterviewd. Dit was eerder niet mogelijk, aangezien de medewerker in quarantaine zat. Het nieuwe rapport zal uitgebreider ingaan op het stuk van primaire en secundaire containment.

In het oude proces bestond er een filterstraat, losse filters, die via flexibele tubing met elkaar zijn verbonden, waarbij er een groter risico bestaat op een spil. In het nieuwe proces zijn deze [REDACTED], maar met name in de handling.

In de handling is het mis gegaan, er bestond ook geen procedure voor hoe deze handeling uitgevoerd moest worden. Op het moment dat [REDACTED] afgekoppeld moet worden, wordt deze zo veel mogelijk leeggedrukt met behulp van de overdruk. Daarna wordt de overdruk verwijderd, de slang geseald en doorgeknipt voordat deze afgekoppeld wordt. Dit is geen specifiek moeilijke handeling, maar de medewerker is dit vergeten. De inspectie vraagt zich af waarom deze kritische handeling niet in het SOP beschreven staat. BBio heeft zich te veel gefocust op productie deel. Een SOP over het afkoppelen van [REDACTED] na productie bestond nog niet. De risicoanalyse is hier inmiddels op aangepast. Desbetreffende medewerker was tijdens dit proces afgeleid. Bij het invoeren van [REDACTED] is wel een risicoanalyse uitgevoerd en er is gekeken naar standaardafwijkingen. De inspectie vraagt of het bedrijf de risicoanalyse heeft uitgebreid ook naar andere processen waar de [REDACTED] gebruikt worden. BBio is hiervan niet op de hoogte. De inspectie kan op basis van dit incidentenanalyse rapport niet opmaken of de [REDACTED] correct werkten.

10.1.c

+

10.2.g

10.1.c

+

10.2.g

De vraag is of de inspectie het herziene incidentenrapport mag ontvangen met de volgende aanvullende vragen:

- De inspectie vraagt of het bedrijf de risicoanalyse heeft uitgebreid ook naar andere processen waar de [REDACTED] gebruikt worden. Is dit bij de processen uitgevoerd?
- Is nog overwogen of de [REDACTED] goed functioneerde?
- Geldt dit ook voor de tubing?
- Worden de deviaties van het testen op de specificaties van de tubing gelogd?
- Welk batch-tubing is gebruikt? Klopt het dat de ingangscntrole geen afwijkingen liet zien? Of heeft BBio iets gemist met de ingangscntrole? Functioneerde het apparaat naar behoren?

10.1.c  
+  
10.2.g

De inspectie vraagt of er mondklaskers zijn gebruikt ten tijde van het incident. Er zijn geen mondklaskers gebruikt omdat het hier om een closed system ging. Naar aanleiding van het incident heeft BBio deze procedure aangepast en er zal altijd een neus-mondklasker gebruikt moeten worden bij het produceren van het poliovacin. Voor andere processen met levende virussen is dit nog niet expliciet afgesproken. BBio zal hier nog nader aandacht aan besteden.

De inspectie vraagt hoe veel keer BBio dit proces op de nieuwe locatie heeft uitgevoerd? Er zijn een engineeringbatch, een waterbatch en 2 PV-batches gedaan.

De inspectie vraagt hoe het komt dat er naar schatting 1,5 liter vloeistof uit een klein gaatje in de slang kan spuiten, terwijl er een klem op de slang was gezet door de medewerker. BBio geeft aan dat het waarschijnlijk ook gekomen is doordat er nog druk op de slang stond. Het was het restant dat nog in de slang zat, de normale oogst was er toen al door heen. In eerste instantie hebben de medewerkers zelf opgeruimd. In tweede instantie heeft iemand met speciale beschermende kleding voor een tweede keer opgeruimd. BBio stelt dat de medewerker besmet is bij het sproeien van de aerosolen en niet bij het opruimen van de plas. Het grootste risico op besmetting met het poliovirus vindt plaats via de mond of via de ogen. Er waren 2 medewerkers in de ruimte. Een medewerker was in de nabijheid van de slang en de andere medewerker was in een ander gedeelte van de ruimte aanwezig. Er is weinig risico op besmetting als er absorberende doeken, die overgoten worden met chloor, op de spil gelegd worden. De derde medewerker is niet gemonitord op besmetting door BBio. Bij het schoonmaken van de ruimte is deze ruimte niet uitgegast.

De inspectie vraagt of er een kans is op een besmetting met omliggende ruimtes. Volgens BBio niet, want er zijn in-en uitgaande HEPA-filters aanwezig op alle ruimtes binnen het containment. Deze filters worden elk jaar bij onderhoud gecontroleerd. Voordat BBio het gebouw weer in gebruik zal nemen, worden de HEPA-filters vervangen. Het poliovirus kan niet overleven in een HEPA-filter, alleen in vochtige ruimtes. De inspectie vraagt of het virus zich nog via het luchtsysteem heeft kunnen verspreiden. BBio acht dit zeer onwaarschijnlijk, omdat dit virus zich met name in riolen bevindt.

De inspectie bedankt [REDACTED] en [REDACTED] voor hun komst en de verstrekte informatie.



Overall 10.2.e



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd  
Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Bilthoven Biologicals B.V.

Postbus 457  
3720 AL Bilthoven

Stadsplateau 1  
3521 AZ Utrecht  
Postbus 2518  
6401 DA Heerlen  
T 088 120 50 00  
F 088 120 50 01  
www.igj.nl

Inlichtingen bij

igj.nl

Datum 14 december 2017  
Onderwerp Afsluitbrief melding spill poliovirus

Ons kenmerk

Geachte ,

Op 10 april 2017 ontving de Inspectie voor de Gezondheidszorg, thans Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting (verder: inspectie) een bericht over een spill met poliovirus dat zich zou hebben voorgedaan op 3 april 2017 bij Bilthoven Biologicals B.V. Diezelfde dag werd dit door uw bedrijf bevestigd. Gelet op de mogelijke implicaties heeft de inspectie dit opgevat als een melding. De inspectie heeft naar deze melding zelf onderzoek gedaan.

Ten behoeve van dat onderzoek heeft de inspectie een aantal gesprekken met u gevoerd. Daarnaast heeft de inspectie uw bedrijf tweemaal bezocht in het kader van deze spill, tezamen met inspecteurs voor toezicht op basis van Good Manufacturing Practices, de laatste maal op 23 november jl.. Daar waar het specifiek over de spill ging, is gesproken met een aantal medewerkers van Bilthoven Biologicals B.V., waaronder de CEO, de directeur quality & regulatory department, medewerkers van de virale productieafdeling en een aantal biosafety officers. Naar aanleiding van die gesprekken en bezoeken concludeert de inspectie dat protocollen om risico's voor de volksgezondheid te reduceren bij een calamiteit als een spill met (polio)virus in onvoldoende mate aanwezig waren. Daarnaast constateerde de inspectie dat er tekortkomingen waren in het kwaliteitssysteem ten aanzien van deze protocollen. Tegelijkertijd constateerde de inspectie ook dat er geen wettelijke regels of voorschriften zijn overtreden. Een en ander heeft daarom ook niet geleid tot het opleggen van bestuurlijke maatregelen.

Desondanks heeft de inspectie er vanuit haar rol als toezichthouder op toegezien dat de betreffende protocollen en kwaliteitssysteem zijn verbeterd. De inspectie constateert daarbij dat u daarin heeft samengewerkt met de betreffende overheidsdiensten zoals het RIVM. Daarnaast bent u in gesprek met de gemeente waarbinnen Bilthoven Biologicals B.V. is gehuisvest. Dit heeft er in geresulteerd dat bij een eventueel toekomstig incident de respons beter zal verlopen, zodat de risico's voor de volksgezondheid minimaal zullen zijn. Gelet op het bovenstaande sluit de inspectie met deze brief de melding aangaande de spill met poliovirus op 3 april 2017 af.

De verbetering van procedures en protocollen om risico's rond het hanteren van poliovirus op voorhand te verkleinen zal in de nabije toekomst worden ingegeven door een 'Global Action Plan III' (GAPIII), een wereldwijd programma van de Wereldgezondheidsorganisatie, WHO. Dit behelst een streng regime van normen om te zorgen dat er geen faciliteitgerelateerde verspreiding kan zijn van poliovirus. Dit omdat polio nagenoeg niet meer voorkomt in de wereld. Het type 2 poliovirus is zelfs geëradiceerd verklaard in 2012. Alleen faciliteiten die tegen dit strenge normenschema zijn gecertificeerd, mogen poliovirus hanteren. De inspectie is betrokken bij dit proces van certificering dat ook zal gaan gelden voor Bilthoven Biologicals B.V. Deze betrokkenheid uit zich in regulier toezicht, maar mogelijk ook vanuit een rol als National Authority Containment vanuit het GAPIII-programma van de WHO.

Ons kenmerk

Datum

14 december 2017

De rapportage over het GMP-gerelateerde deel van het inspectiebezoek op 23 november 2017 zult u separaat van deze brief ontvangen.

Ik vertrouw erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting

Senior inspecteur IGZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bij ondertekening gebruiken wij de organisatiennaam genoemd in de wetten op het terrein van de volksgezondheid en de jeugdhulp.



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd  
Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Gemeente De Bilt  
T.a.v. dhr. mr. S.S.C.M. Potters, Burgemeester  
Postbus 300  
3720 AH BILTHOVEN

Stadsplateau 1  
3521 AZ Utrecht  
Postbus 2518  
6401 DA Heerlen  
T 088 120 50 00  
F 088 120 50 01 50 01  
[www.igj.nl](http://www.igj.nl)

**Inlichtingen bij**

DienstpostbusIGJLMONetwork  
zorg&Preventie@igj.nl  
T 088 50 00

Datum 18 december 2017  
Onderwerp IGJ rapportage polio-incident BBio

**Ons kenmerk**

**Uw kenmerk**

Uw brief  
5 juli 2017

Geachte heer Potters,

U heeft per brief van 5 juli 2017 aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg, thans Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting (verder: inspectie) gevraagd om de uitkomsten van het onderzoek dat de inspectie heeft uitgevoerd rond de spill van poliovirus bij Bilthoven Biologicals B.V. in april van dit jaar. In deze brief informeer ik u over de bevindingen.

Aanleiding

Op 10 april 2017 ontving de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting (verder: inspectie) een bericht over een spill met poliovirus dat zich zou hebben voorgedaan op 3 april 2017 bij Bilthoven Biologicals B.V.

Onderzoek

Gelet op de mogelijke implicaties heeft de inspectie dit bericht opgevat als een melding van een incident en heeft de inspectie deze melding onderzocht. Ten behoeve van dat onderzoek heeft de inspectie een aantal gesprekken met medewerkers van Bilthoven Biologicals B.V. gevoerd. Daarnaast heeft de inspectie het bedrijf tweemaal bezocht in het kader van deze spill, tezamen met inspecteurs voor toezicht op basis van Good Manufacturing Practices, de laatste maal op 23 november jl. Daar waar het specifiek over de spill ging is gesproken met onder andere de CEO, de directeur quality & regulatory department, medewerkers van de virale productieafdeling en een aantal biosafety officers.

Conclusie

Naar aanleiding van de gesprekken en bezoeken constateerde de inspectie dat er geen wettelijke regels of voorschriften zijn overtreden. Een en ander heeft daarom ook niet geleid tot het opleggen van bestuurlijke maatregelen. De inspectie concludeerde ook dat protocollen om risico's voor de volksgezondheid te reduceren bij een incident als een spill met (polio)virus in onvoldoende mate aanwezig waren. Daarnaast constateerde de inspectie dat er tekortkomingen waren in het kwaliteitssysteem ten aanzien van deze protocollen. De inspectie heeft er vanuit haar rol als toezichthouder op toegezien dat de betreffende protocollen en kwaliteitssysteem zijn verbeterd. De inspectie constateerde daarbij dat Bilthoven Biologicals B.V. daarin heeft samengewerkt met de betreffende overheidsdiensten zoals het RIVM. Daarnaast is Bilthoven Biologicals B.V. in gesprek met uw gemeente.

Dit heeft er in geresulteerd dat bij een eventueel toekomstig incident de respons beter zal verlopen, zodat de risico's voor de volksgezondheid minimaal zullen zijn. Gelet op het bovenstaande heeft de inspectie de melding aangaande de spill met poliovirus op 3 april 2017 afgesloten.

Ons kenmerk  
[redacted]Datum  
18 december 2017Toekomst

De verbetering van procedures en protocollen om risico's rond het hanteren van poliovirus op voorhand te verkleinen zal in de nabije toekomst worden ingegeven door een 'Global Action Plan III' (GAPIII), een wereldwijd programma van de Wereldgezondheidsorganisatie WHO. Dit behelst een streng regime van normen om te zorgen dat er geen facilititeitgerelateerde verspreiding kan zijn van poliovirus. Dit omdat polio nagenoeg niet meer voorkomt in de wereld. Alleen faciliteiten die op basis van dit strenge normenschema zijn gecertificeerd, mogen poliovirus hanteren. De inspectie is betrokken bij dit proces van certificering dat ook zal gaan gelden voor Bilthoven Biologicals B.V. Deze betrokkenheid uit zich in regulier toezicht, maar mogelijk ook vanuit een rol als National Authority Containment vanuit het GAPIII-programma van de WHO.

De rapportage over het GMP-gerelateerde deel van het inspectiebezoek op 23 november 2017 komt beschikbaar op [www.igj.nl](http://www.igj.nl)

Ik vertrouw erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,  
[redacted]

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting  
[redacted]  
Senior inspecteur IGZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bij ondertekening gebruiken wij de organisatiennaam genoemd in de wetten op het terrein van de volksgezondheid en de jeugdhulp.



**Van:** Hansen, J.M.M.  
**Verzonden:** donderdag 21 december 2017 13:34  
**Aan:** Bruins, B.J. (Bruno)  
**CC:** [redacted]  
**Onderwerp:** Afsluiting melding spill poliovirus bij Bilthoven Biologicals in Bilthoven.  
**Bijlagen:** 20171218 Brief burgemeester De Bilt [redacted].pdf; PG-163060.docx  
**Urgentie:** Hoog

Beste Bruno,

Hiermee wil ik je informeren over de afsluiting van een melding over een spill, dat wil zeggen een niet beoogde verspreiding van poliovirus, in april 2017 bij Bilthoven Biologicals B.V. (BBio) in Bilthoven. BBIO is een producent van vaccins.

De burgemeester van De Bilt is per brief hierover geïnformeerd en heeft de inspectie laten weten het College en de gemeenteraad vandaag hierover te zullen informeren. Dit kan media-aandacht geven.

#### *Achtergrond*

In april 2017 is er een spill geweest van poliovirus bij BBio. De inspectie ontving daar destijds een signaal over, wat zij als melding in behandeling heeft genomen.

Bij het incident was blootstelling van virus aan twee medewerkers het geval. Het ging daarbij om poliovirus type 2, een virus wat al een tijd niet meer circuleert bij mensen. De toenmalige staatssecretaris heeft de Tweede Kamer per brief geïnformeerd over dit incident.

De inspectie heeft de spill en de vervolgacties die daarna ingezet zijn onderzocht en heeft recent de melding afgesloten met een brieffrapport aan BBio. De burgemeester van De Bilt maakte deze zomer kenbaar dat hij de rapportage ook wilde ontvangen. Daarom is de burgemeester, bij het afsluiten van de melding, per brief geïnformeerd over de uitkomsten van het onderzoek. De integrale rapportage maakt de inspectie niet openbaar (omdat het hier om een meldingenonderzoek gaat).

#### *Vervolg*

De burgemeester heeft aangegeven de brief te delen met het college en de raad. Dat zal naar verwachting vandaag gebeuren en daarmee kan media-aandacht gepaard gaan.

Zoals ook in de brief vermeld is de inspectie van mening dat BBio de juiste verbeteracties heeft genomen.

Er komt in de toekomst een streng certificeringssysteem voor bedrijven die polio type 2 virus hebben.

[redacted]

10.2.g  
+ 11.1

Josée

**Josée Hansen**

Hoofdinspecteur Curatieve gezondheidszorg, geneesmiddelen en medische technologie, IGZ<sup>1</sup>

[redacted]

.....  
**Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting**  
**Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport**  
Stadsplateau 1 | 3521 AZ | Utrecht  
Postbus 2518 | 6401 DA | Heerlen

M 06- [redacted]

[redacted]@igi.

<https://www.igi.nl>

Twitter: @IGJnl

**Zie en hoor het IGJ-verhaal: Gezond vertrouwen**

*Komt u binnenkort op bezoek bij de IGZ? Vergeet dan niet om een geldig identiteitsbewijs mee te nemen.  
Deze heeft u nodig voor een ID-controle bij de balie van het Stadskantoor. Dit is een veiligheidsmaatregel van de rijksoverheid.*