

Handelen of bereiden: wat doet het er toe

NVfZ symposium - Culemborg



5 november 2016



Derk Allersma

- 16 jaar ervaring als ziekenhuisapotheker met aandachtsgebied "bereiden" (Apotheek Haagse Ziekenhuizen en UMCG)
- 15 jaar ervaring met aseptische bereidingen in de farmaceutische industrie (Sanquin en Organon/MSD)
- onderzoekservaring
 - promotie onderzoek (bereiding en bijwerkingen van een gevriesdroogd bloedplasma-product)
 - bereiding van biotechnologische producten en ATMPs voor klinisch onderzoek



Baat en schaad niet

- An outbreak of Streptococcus Endophthalmitis after intravitreal injection of Bevacizumab ¹⁾



¹⁾ Am J Ophthalmol; 2012; 153; 204-208



Baat en schaad niet

- US survey 2001 – 2013 ¹⁾
 - 19 outbreaks linked to P-CSPs
 - 1000 cases, including deaths
 - almost one-half of outbreaks were linked to injectable steroids (5/19) and intraocular bevacizumab (3/19)

¹⁾ U.S. Compounding Pharmacy-Related Outbreaks, 2001–2013: Public Health and Patient Safety Lessons Learned. J. Patient Saf may 2015



Baat en schaad niet ¹⁾

- US survey 2001 - 2013
 - Non-patient-specific compounding originating from nonsterile ingredients and repackaging of already sterile products were the most common practices associated with P-CSP contamination.
 - reaches in aseptic processing and deficiencies in sterilization procedures or in sterility/endotoxin testing were consistent findings.
 - Hospital outsourcing, preference for variations of commercially available products, commercial drug shortages, and lower prices were drivers of P-CSP demand.

¹⁾ U.S. Compounding Pharmacy-Related Outbreaks, 2001–2013: Public Health and Patient Safety Lessons Learned. J. Patient Saf may 2015



De moraal van het verhaal

- Avastin Doesn't Blind People, People Blind People ¹⁾
- Recommendations arising from a root cause analysis of infectious endophthalmitis outbreaks should focus on the procedures used by pharmacies to compound bevacizumab. Microbial contamination of bevacizumab-containing syringes prepared from the same vial of drug can be avoided by using a single vial of bevacizumab for each eye or by following strict adherence to United States Pharmacopoeia Chapter 797 requirements when compounding a single vial of bevacizumab into multiple syringes.

¹⁾ Am J Ophthalmol 2012;153;196-203



De definities 1)

- Aseptische handelingen: handelingen die aan steriele geneesmiddelen worden verricht om deze gereed te maken voor toediening aan de patiënt.
- Aseptische bereidingen: bereiden van steriele voorraadproducten vanuit grondstoffen, waarbij geen sterilisatie in de eindverpakking kan worden toegepast.

1) GMP Z3



De regelgeving

Aseptisch handelen	Aseptisch bereiden
handelingen die aan steriele geneesmiddelen worden verricht om deze gereed te maken voor toediening aan de patiënt.	bereiden van steriele voorraadproducten vanuit grondstoffen, waarbij geen sterilisatie in de eindverpakking kan worden toegepast
GMP – Z3	EU-GMP annex 1



De maatregelen 1/4

Aseptisch handelen		Aseptisch bereiden
Individuele aseptische handelingen 1-2)	Aseptische handelingen op voorraad 2)	
Steriele producten of halffabricaten (grotendeels) werken met gesloten systemen Korte bereidingsduur Korte bewaartermijn Vaak bestemd voor individuele patiënt	Steriele producten of halffabricaten (grotendeels) werken met gesloten systemen Korte bereidingsduur Korte bewaartermijn Op voorraad Enkele tientallen tot honderd of meer	Bereid uit grondstoffen Deels open systemen Langere bereidingsduur Langere bewaartermijn Op voorraad Enkele tientallen tot honderd of meer

1) Recepteerkunde; 2) GMP Z definities



De maatregelen 2/4

	Aseptisch handelen			Aseptisch bereiden
	Beperkte productbescherming	Verhoogde productbescherming	Maximale productbescherming	Maximale productbescherming "plus"
Werkruimte	Werkblad	LAF-unit Veiligheidswerkbank Isolator	LAF-unit Veiligheidswerkbank Isolator	LAF-unit Veiligheidswerkbank Isolator
Ruimte classificatie	-	Klasse A	Klasse A	Klasse A
Achtergrond classificatie	Geen eis	Geen eis	Klasse D	Klasse B



De maatregelen 3/4

Aseptisch handelen			Aseptisch bereiden
Beperkte productbescherming	Verhoogde productbescherming	Maximale productbescherming	Maximale productbescherming "plus"
Schone dienstkleiding (lm) Handschoen voor 1-m gebruik Geen zb sieraden/horloge Handhygiëne	Schoon pak of jas (lm) Steriele handschoen Geen zb sieraden/horloge Geen make-up Handhygiëne Haarbedekking Mond-neusmasker	Schoon pak of jas (lm) Steriele handschoen Geen zb sieraden/horloge Geen make-up Handhygiëne Haarbedekking Mond-neusmasker Schone sokken Apart schoeisel	Versie "plus"

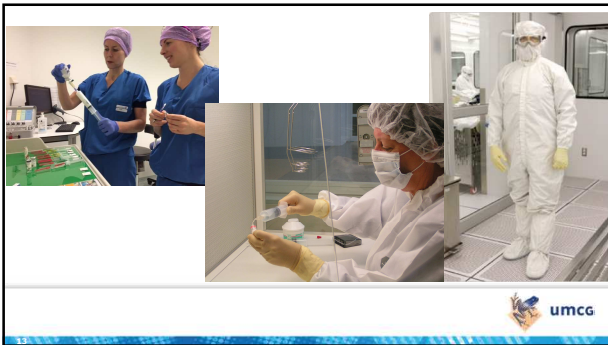


De maatregelen 4/4

Aseptisch bereiden – versie "plus"

- Grade D: Hair and, where relevant, beard should be covered. A general protective suit and appropriate shoes or overshoes should be worn. Appropriate measures should be taken to avoid any contamination coming from outside the clean area.
- Grade C: Hair and where relevant beard and moustache should be covered. A single or two-piece trouser suit, gathered at the wrists and with high neck and appropriate shoes or overshoes should be worn. They should shed virtually no fibres or particulate matter.
- Grade AB: Headgear should totally enclose hair and, where relevant, beard and moustache; it should be tucked into the neck of the suit; a face mask should be worn to prevent the shedding of droplets. Appropriate sterilised, non-powdered rubber or plastic gloves and sterilised or disinfected footwear should be worn. Trousers-legs should be tucked inside the footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing should shed virtually no fibres or particulate matter and retain particles shed by the body.
- Outdoor clothing should not be brought into changing rooms leading to grade B and C Rooms
- For every worker in a grade A/B area, clean sterile (sterilised or adequately sanitised) protective garments should be provided at each work session. Gloves should be regularly disinfected during operations. Masks and gloves should be changed at least for every working session.





Risico op besmetting tijdens aseptisch werken

- Risico van een besmetting = kans x gevolg
- Kans als functie van omgevingsmonitorings resultaten
- Kans als functie van verspreiden van contaminatie door mens aan de omgeving
- Kans als functie van verspreiden van contaminatie door materialen en hulpmiddelen
- Kans (hoe vaak komt iets voor) is lastig te meten



Aseptisch afvullen – de “oude” wereld

Aseptisch afvullen – de “nieuwe” wereld

https://youtu.be/1LV8P2JK_qI

Aseptisch bereidingsproces in onderdelen

- Bereiden
- Afvullen
- Controleren
- Verpakken
- Analyse
- Vrijgeven

Contaminatiebronnen aseptisch bereidingsproces

- omgeving; mens; materialen; middelen
 - bereiden
 - afvullen
 - controleren
 - verpakken
 - analyse
 - vrijgeven

Het Proces BEREIDEN

- Afwegen van grond- en hulpstoffen
- Oplossen
- (pH stellen)
- Aanvullen
- (filtreren)

**Contaminatiebronnen BEREIDEN**

- Grondstoffen
- Hulpmaterialen
- Apparatuur
- Omgeving
- Mens

**Risicobeheersing BEREIDEN**

- Grondstoffen (kiemgetal)
- Hulpmaterialen (voorbehandeling / klasse D; steriliseren)
- Apparatuur (steriliseren)
- Omgeving (klasse C; monitoring)
- Mens (kledingvoorschriften; training; afstand)
- Meetbaar door besmettingsniveau van eindresultaat (de oplossing die zal worden afgevuld)
- Eis voor aseptische bereidingen ≤ 10 kfe/100ml

**Het Proces AFVULLEN**

- Opstellen van de middelen en materialen
- Steriel filtreren
- Afvullen
- Sluiten
- Felsen

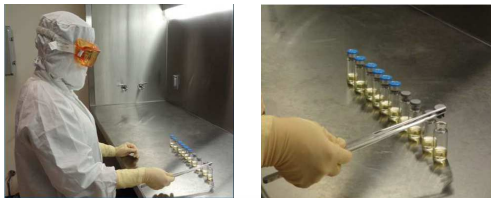
**Contaminatiebronnen AFVULLEN**

- Mens
- (Inbrengen van) hulpmaterialen
- (Inbrengen van) product
- (Inbrengen van) vials; stoppen; felskappen
- Handelingen
- Omgeving
- Integriteit sluiting

**Risico beheersing AFVULLEN1/5**

- Mens
 - persoonlijke hygiëne
 - kledingvoorschriften
 - training
 - afstand



Houdt afstand !**Risico beheersing AFVULLEN 2/5**

- Mens
 - persoonlijk hygiëne
 - kledingvoorschriften
 - training
 - afstand
- (Inbrengen van) hulpmaterialen
 - sterilisatie
 - decontaminatie verpakking

**Risico beheersing AFVULLEN 3/5**

- (Inbrengen van) product
 - steriel filtratie
- validatie filtratie (challenge test)
 - aard vloeistof (pH; viscositeit; osmolariteit; bestanddelen)
 - verenigbaarheid filter / vloeistof
 - filtratiesnelheid
 - duur filtratie
 - filter integriteit (annex 1 vóór en na gebruik)

**Risico beheersing AFVULLEN 4/5**

- (Inbrengen van) vials; stoppen; felskappen
 - sterilisatie
 - decontaminatie verpakking
 - dimensionering (opening; stabiliteit)
- Handelingen
 - aantal "aanrakingen" (doel = "0")
 - afstand zo groot mogelijk
 - duur en tempo van de handelingen

**Risico beheersing AFVULLEN 5/5**

- Hold times
 - product (voor en na filtratie)
 - materialen
 - proces
- Omgeving (klasse A/B)
 - monitoring
- Integriteit sluiting
 - container / closure integrity testen

**Procesontwerp**

- Proces wordt ontworpen op basis van
 - benodigde processtappen
 - beschikbare middelen
 - opsomming van de contaminatierisico's
 - opsomming van de beheersmaatregelen
- Proces wordt beschreven inclusief de vooraf bekende / te verwachten interventies



Proces validatie 1,2

- Proces validatie middels medium afvulling is verplicht
- Routine zo goed mogelijk nabootsen
- Moet al de kritische stappen omvatten
- Rekening houden met interventies die plaats zullen vinden in normale en "worst-case" situatie
- Wanneer
 - Initieel: 3 achtereenvolgende runs
 - Routine: 2 x per jaar
 - Hervalidatie: na kritische wijziging

1) EU-GMP Annex 1; 2) PIC/S PI 007-6 Validation of Aseptic Processes



Proces validatie 1,2

- Aantal eenheden
 - acceptabel simulatie resultaat is besmettingsniveau van maximaal 0,1% in tenminste 3000 eenheden met 95% betrouwbaarheidsinterval
 - tenminste het aantal dat in routine wordt afgevuld
- Eis
 - doel = 0 groei
 - < 5000: 0 besmetting
 - 5000-10000: 1= onderzoek en overweeg herhaling van een run;
 - 2 = hervalidatie
 - > 10000: 1= onderzoek; 2 = hervalidatie

1) EU-GMP Annex 1; 2) PIC/S PI 007-6 Validation of Aseptic Processes

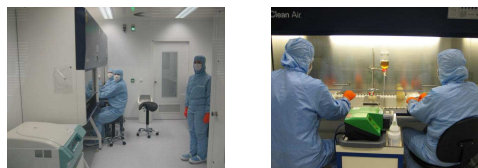


Proces validatie voorbeeld

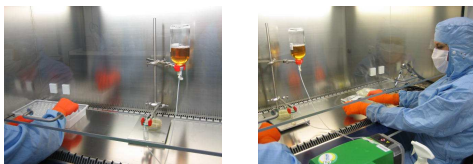
- Product: vaccin
- Af te vullen volume: 1,2 ml
- 6 ml vial; rubber stop; felskap
- Lege vials: 3 x 96
- Chargegrootte: \pm 270 vials



Proces validatie voorbeeld



Proces validatie voorbeeld



Proces validatie voorbeeld

- [Validatieprotocol mediumsimulatie aseptisch uitvullen_v1.0.pdf](#)
- [Uitvullen Vvax001 vs 2.0.pdf](#)



Deviaties

- Deviatie procedure
- Onderzoek naar de bronoorzaak
- CAPA's
 - corrigerende acties – wat doe je met (een deel van) de charge
 - preventieve acties – wat doe je om herhaling te voorkomen




Deviaties ¹⁾

TABLE 1. Examples of Common Deviations from Sterile Compounding Standards in Recaptured Outbreaks of Infectious Disease Linked to Products Prepared by Compounding Pharmacies, United States, 2001–2013

Compounding Practice Deviation	Example Deviations to Standard Practice
Personal competency	Lack in qualifications or training of compounding personnel Poor PPE practices (e.g., gowns, gloves, masks) Poor aseptic practices (e.g., contamination of vials, needles, and clean space; use of single-use vials as multi-use vials) Lack of personnel follow-up, corrective action
Environmental quality and control	Lack of documentation of personnel competency Lack of adherence to USP Chapter $\langle 797 \rangle$ clean room specifications Introduction of materials from uncontrolled environments into clean work space Lack of adequate environmental monitoring (air, surface, personnel) Lack of real-time temperature monitoring Lack of documentation of maintenance and cleaning logs of major equipment Failure to standardized base ingredients
Quality assurance	Lack of viable instructions for equipment use and troubleshooting Conflicting labeling/documentation of aseptic versus nonsterile aseptic Inadequate verification (e.g., sterility, sterility) procedures Inconsistent or no sterility, end-point testing Lack of in-line quality or end-point testing Failure of product before quality or potency assurance Storage practices unsupported by stability or efficacy data Expired use dating unsupported by stability or efficacy data

1) U.S. Compounding Pharmacy-Related Outbreaks, 2001–2013: Public Health and Patient Safety Lessons Learned. J. Patient Saf 2015



Deviaties- onderzoek bronoorzaak

- Gegevens van omgevingsmonitoring (incl trend)
- Gegevens van persoonsmonitoring (incl trend)
- Gegevens van deeltjesmonitoring
- Aantal kve (en identificatie) in de oplossing
- (Sterilisatie) gegevens over media
- Filter integriteit voor en na filtratie




Deviaties- onderzoek bronoorzaak

- Samenstellen van opstelling
- HEPA filter: wijziging ?; onderhoud; integriteit
- (Wijziging in) luchtprofiel en/of luchtsnelheid
- (Training van) medewerkers
- Afwijkingen tijdens het afvullen
- Opslag en "hold time" van apparatuur en oplossing
- Steriliteit materialen; vials; stoppen
- Identificatie van microorganisme dat besmetting heeft veroorzaakt



Dev-2014-71 – wat zijn de bevindingen



Dev-2014-71 - bronoorzaken

- Medewerker heeft vooraf geen training gehad
 - Manipuleren vraagt vaardigheid
- Sluitapparaat dat wordt gebruikt is ongeschikt voor toepassing in LAF-kast
- Werkproces is niet goed beschreven
- Handdesinfectie in combinatie met "houdt afstand" (mogelijk) niet goed toegepast



Dev-2014-71 - Preventieve acties

- Proces opnieuw definiëren
- Handdesinfectie procedure vastleggen
- Trainingsprogramma beschrijven

- Validatie herhalen (met goed gevolg)

