Investigating Environmental Monitoring excursions

חריגה בניטור סביבתי

Pluristem Ltd.

ניטור סביבתי בתהליך סטרילי- רגולציה

- ✓ USP (United States Pharmacopoeia) chapter <1116>, Microbial Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments".
- ✓ FDA (Food and Drug Administration) Guidance, "Sterile Drug Products by aseptic Processing- Current Good Manufacturing Practice" (FDA, 2004a).
- ✓ Eudralex, Volume 4, Annex 1, "Manufacturing of Sterile Medicinal Products" (Eudralex, 2008).

Pluristem Ltd.

חריגות בניטור סביבתי (EM)

כל סטייה מערכי הגבולות שהוגדרו עבור ניטור סביבתי מהווה חריגה

Alert
Action
Adverse Trend

חריגות בניטור סביבתי (EM)

Alert- רמת ספירה של מיקרואורגניזמים או חלקיקים אשר אם עולה על הערך המוגדר, מצביעה על שינוי פוטנציאלי מתנאי העבודה התקינים. יש לבצע בחינה קפדנית ומעקב על נקודת הדיגום.

Action- רמת ספירה של מיקרואורגניזמים או חלקיקים אשר אם עולה על הערך המוגדר, מחייבת חקירה מקיפה מלווה עם פעולות מתקנות ומונעות.

חריגת בניטור סביבתי (EM)- ניתוח מגמות ניטור

תכנית הניטור הסביבתי אמורה להגדיר את התנאים לקביעה של **מגמה שלילית** בנתוני EM.
במקרה זה, יש לבצע חקירה מקיפה מלווה עם פעולות מתקנות ומונעות.

דוגמאות למגמה שלילית:

שתי *חריגות או יותר לסוג דיגום מסוים (למשל Active air) באזור/חדר באותו היום.*

שתי חריגות עוקבות, או יותר, עבור סוג דיגום מסוים באזור/חדר בימים שונים.

שלוש חריגות או יותר בסוג דיגום מסוים באזור/חדר עבור תקופה מוגדרת של זמן (למשל בחודש).

חקירת EM- עקרונות מנחים

ניתוח נתוני EM אשר יתבצע ע"י מומחה למיקרוביולוגיה (בד"כ QC)

מערך אופרטיבי: נוהל כתיבת חקירה, ניהול סיכונים, מערך הסמכות אפקטיבי

רשימה של מיקרואורגניזמים אשר עלולים להוות סיכון למשתמש או למוצר

שיתוף פעולה בין המחלקות הרלוונטיות (ייצור, QA, QC, הנדסה, ולידציות)

מעקב אחר יעילות פעולות מתקנות/מונעות

על מנת לבצע חקירה מקיפה ויסודית, יש להבטיח

תכנית החקירה- עקרונות מנחים

- ✓ ניתוח נתונים ומגמות
- ✓ ציוד
- ✓ מדיום (חומרי גלם)
- ✓ זיהויים מיקרוביאליים
- ✓ הדרכות
- ✓ מערכות קריטיות (תשתיות)
- ✓ ניקיונות
- ✓ מתחם הייצור
- ✓ עובדים

איסוף וניתוח ממצאים
סיבת שורש
ניהול סיכונים
השפעה על האצווה

תכנית החקירה- שאלות מנחות

ניתוח נתונים ומגמות:

- ✓ האם ישנה עלייה לא צפויה באחוז החריגות לעומת הרבעון הקודם?
- ✓ האם ישנה מגמה שלילית?
- ✓ מהו אחוז החריגות המקושר לעובד הדוגם עבור סוג נקודת הדיגום החורגת?
- ✓ מה מצב ה-EM בחדרים/אזורים סמוכים לנקודת הדיגום החורגת?

תכנית החקירה- שאלות מנחות

ציוד:

- ✓ האם נמצאו חריגות בתפקוד הציוד או החומרים בהם חל שימוש בדיגום?
- ✓ האם נבדק תוקף הכיול של הציוד בו חל שימוש בזמן הדיגום?
- ✓ האם מתבצעת תחזוקה תקינה של הציוד בשוטף? (בדיקה בכרטיסי הציוד)
- ✓ האם הציוד היה מכוון לפרמטרים התקינים בעת הדיגום? (למשל נפח האוויר שנשאב)

תכנית החקירה- שאלות מנחות

מדיום (חומרי גלם):

- ✓ האם המדיום שהה בטמפרטורה הנדרשת עבורו לפני השימוש?
- ✓ האם המדיום אוחסן כנדרש לפני השימוש?
- ✓ האם המדיום עבר בדיקות EM בהצלחה (Sterility, GPT וכו')?
- ✓ האם אצוות המדיום התקבלה תקינה מבחינה חיצונית?
- ✓ האם הספק מודיע על שינויים במדיום במדיה וישנם?

תכנית החקירה- שאלות מנחות

זיהויים מיקרוביאליים:

- ✓ מה מקור המיקרואורגניזמים שזוהו בחריגה (הומאני, סביבתי וכו')?
- ✓ האם המיקרואורגניזמים שזוהו מהווים חלק מה-flora הקיימת?

הדרכות:

- ✓ האם העובד הדוגם היה מוסמך לביצוע הדיגום?
- ✓ האם תכנית הסמכת הדיגומים הקיימת היא אפקטיבית?
- ✓ האם קיימת מדיניות מעקב לאחר הסמכה ראשונית?

Pluristem Ltd.

תכנית החקירה- שאלות מנחות

תשתיות (HVAC):

- ✓ האם ערכי לחות וטמפרטורה באזור הדיגום ובחדרים הסמוכים היו תקינים לפני ובזמן הדיגום?
- ✓ האם נצפו הפרשי לחצים בין החדרים לפני ובזמן הדיגום?
- ✓ האם קיימים דוחות בדיקות תקינות לפילטרים של אספקת אויר (HEPA) וליחידות טיפול אויר (AHU)?
- ✓ האם בוצעו פעולות תחזוקה באזור החדרים הנקיים ב-24 השעות לפני הדיגום?

תכנית החקירה- שאלות מנחות

ניקיונות:

- ✓ האם חומרי הניקוי הוכנו בצורה תקינה (תשאול/תיעוד/צפייה)?
- ✓ האם חומרי הניקוי עברו תהליך עיקור כנדרש?
- ✓ האם עובדי צוות הניקיון מוסמכים לביצוע פעולות ניקיון?
- ✓ האם הניקיון התבצע כנדרש בנהלים?
- ✓ האם עובדי צוות הניקיון היו לבושים כראוי בעת הניקיון?

תכנית החקירה- שאלות מנחות

מתחם הייצור:

- ✓ האם בוצעו פעילויות לא שגרתיות בחדרי הפעילות 24 שעות לפני הדיגום?
- ✓ האם נמצאו חריגות במעבר העובדים בין החדרים ו/או בזרם החומרים והציוד? יש לבצע תשאול של עובדי הייצור.
- ✓ האם כמות האנשים באזור הנדגם הייתה תקינה בעת הדיגום?

תכנית החקירה- שאלות מנחות

עובדים:

- ✓ האם טכניקת הדיגום התבצעה כנדרש לפי הנהלים?
- ✓ האם השימוש בציוד ובחומרים השונים התבצע כנדרש לפי הנהלים?
- ✓ האם העובדים היו לבושים כראוי?
- ✓ עבור חריגות EM של עובדים (סרבל ו/או ידיים), באילו פעילויות העובד השתתף ביום זה?

תכנית החקירה- ניתוח סיבת השורש

USP <1116> states:

"In the case of an isolated single excursion, establishment a definitive cause probably will not be possible, and only general corrective measures can be considered. <u>It is never wise to suggest a root cause for which there is no solid scientific evidence</u>".

תכנית החקירה- ניתוח סיבת השורש

אם סיבת השורש קשורה לנושאים הבאים: הדרכות, ציוד, ניקיונות, אזורי פעילות וכו'

יש לכתוב CAPA מתאימה

CAPA אפקטיבית מבטיחה שהחריגה הנחקרת תהווה אירוע נקודתי

יש לבצע מעקב אחר **יעילות יישום** פעולות ה- CAPA (דרישה רגולטורית)

תכנית החקירה- השפעה על האצווה

על מנת להחליט מה ההשפעה של החריגה על האצווה יש לבצע ניהול סיכונים:

USP <1116> states:

"Analysis of the identification of contamination potentials in controlled environments that establish priorities in terms of severity and frequency and that will develop methods and procedures that will eliminate, reduce, minimize, or mitigate their potential for microbial contamination of the product/container/closure system".

תכנית החקירה- השפעה על האצווה

Severity- any impact on patient safety, product quality, or data integrity.

Frequency- the likelihood of the failure happening based on past experience.

תכנית החקירה- השפעה על האצווה

Frequency	Severity				
	Insignificant	Minor	Moderate	Major	Catastrophic
Almost Certain	Medium	High	High	Extreme	Extreme
Likely	Medium	Medium	High	High	Extreme
Possible	Low	Medium	Medium	High	Extreme
Unlikely	Low	Medium	Medium	High	High
Rare	Low	Low	Medium	Medium	High

Risk assessment	Result
Low	No effect
Medium	Require investigation
High	Require investigation/Batch reject
Extreme	Batch reject

Pluristem Ltd.

תכנית החקירה- כללי אצבע

- ערך גבול לקביעה לגבי שיפור או החמרה במצב הדיגומים- 5%
- יש להימנע מהדרכות חוזרות לעובדים, הדבר מצביע על חוסר יעילות של תכנית ההדרכה
- חקירת EM אמורה להסגר בתוך 30 יום (קלנדריים)

מקרה לדוגמה

תיאור החריגה- זיהוי מגמה שלילית בדיגומי אויר אקטיבי (AT) בחדר ייצור ISO 8 לאורך תקופה של חודש וחצי (מרץ- אפריל).

בחדר מתבצעות הפעילויות הבאות בתדירות יומית:

- הרכבת בינויים לפעילויות השוטפות בייצור
- תהליכי עיקור באוטוקלב

תכנית הדיגום עבור חדר זה:

החדר נדגם באוויר אקטיבי במתכונת של דיגום דו שבועי בשני מיקומים שונים

הכניסה לחדר זה מתבצעת עם לבוש כחול (שוודי/פיג'מה) וחלוק חד פעמי, בעוד העובד שדוגם לובש סרבל סטרילי.

מקרה לדוגמה

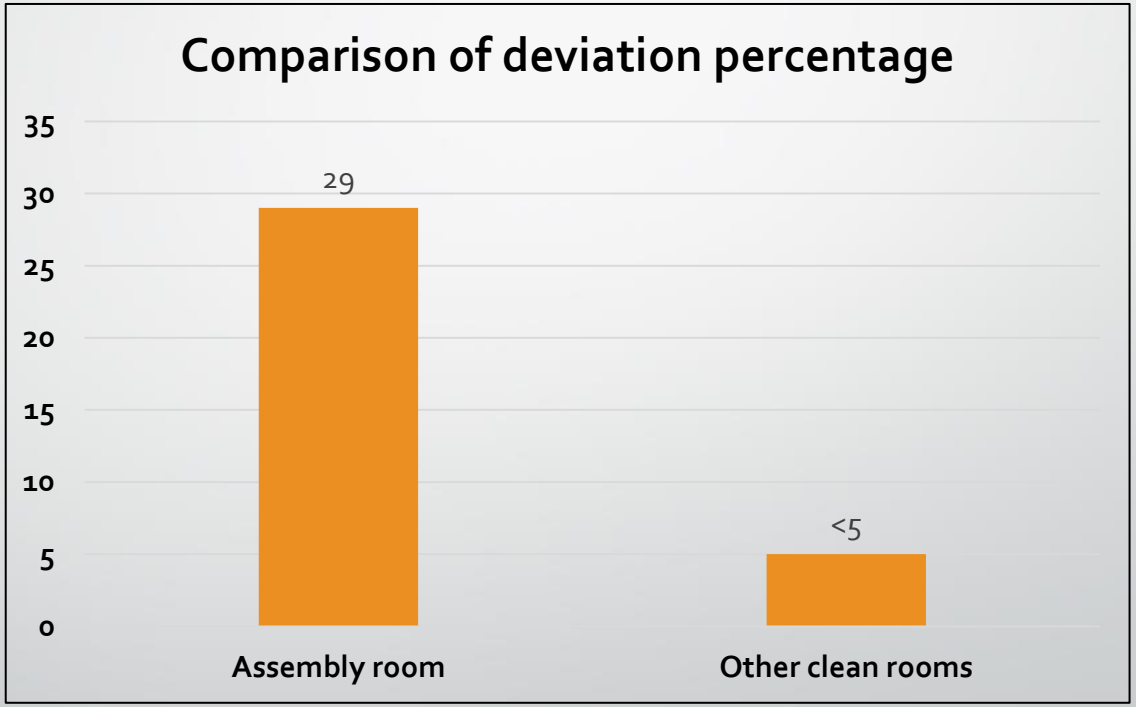
איסוף וניתוח ממצאים

מצב החריגות בחדר זה בתקופה של חודש וחצי הוא:

8 חריגות מתוך 28 דגימות, כלומר **29% חריגות**

2 חריגות ברמת Alert

6 חריגות ברמת Action



דיגומי ה-EM בחדר זה התבצעו ע"י עובד קבוע מוסמך להתלבשות ולביצוע דיגומי אויר.

מקרה לדוגמה

	סיבות לחריגות	הצעת תיקון
עובדים	**כמות אנשים מותרת בחדר** נמצא כי בפועל, כמות האנשים שנכחו בחדר הייתה מעל הכמות המקסימלית המותרת.	• התקנת שלט מתאים • הדרכת עובדים
	לבוש בחלק מהפעילויות חל שימוש בחלוק חד פעמי מעל הביגוד הכחול. ביגוד זה עלול להעלות את רמת החלקיקים ולהגביר הזעה.	הכנסת הנחיה חדשה- אין ללבוש חלוק חד פעמי בחדר.

מקרה לדוגמה

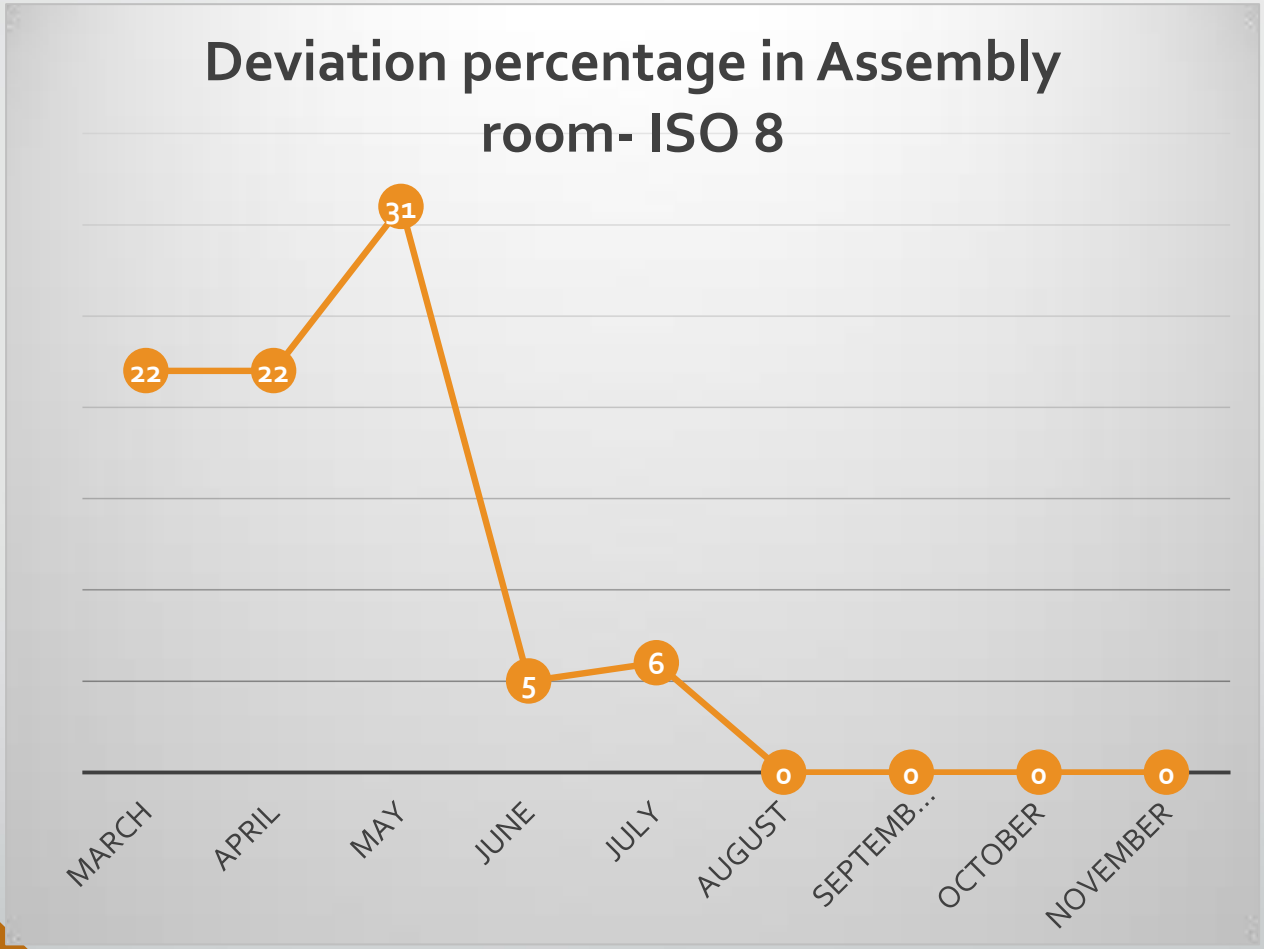
	סיבות לחריגות	הצעת תיקון
חדר הדיגום	**מים "עומדים"** נמצאו מים חשופים במכלים ומבחנות בחדר. מים חשופים מהווים סביבה נוחה לגדילה של מיקרואורגניזמים.	יצירת לוגבוק מתאים לתיעוד סגירת חדר ובו תתועד, בין היתר, פעולת סגירת מכלי נוזלים.
	עומס ציוד 1. נמצא כי החדר עמוס בציוד ופריטים מתכלים רבים. בנוסף, אזור המדפים איננו מנוקה בצורה יסודית ברוטינה.	סידור מחדש של החדר (הוצאת מדפים, העברת ציוד לארונות).

מקרה לדוגמה

	סיבות לחריגות	הצעת תיקון
שיטת עבודה	**<u>שיטת עבודה</u>** חוסר יעילות ב- flow עבודה של החדר- קיטים שמיועדים לייצור אצווה נשארים בחדר למספר ימים, דבר התורם לעומס ולכלוך האזור.	הדרכה לעובדים לגבי פינוי קיטים- יש לפנות את הקיטים בפרק זמן סביר (ביום הקבלה).

מקרה לדוגמה

	סיבות לחריגות	הצעת תיקון
מערכות קריטיות	**<u>טמפ' באיזו 8</u>** לאחר תשאול העובדים וביצוע בדיקות מתאימות, נמצא כי באזורים מסוימים בחדר ישנה טמפרטורה גבוהה מאזורים אחרים. **<u>גזים לא סטריליים</u>** בחדר הנחקר יש שימוש נרחב בגז חנקן לא סטרילי אשר נפלט לחלל החדר.	לאחר ביצוע בדיקות מתאימות, טמפרטורת החדר הורדה במעלה אחת. • הוספת פילטרים של 0.2 מיקרון עבור גז חנקן. • חסימת כל שאר הגזים הלא נדרשים בפקקים. • כתיבת נוהל מדיניות לגבי הטיפול במערכת הגזים, קביעת תדירות החלפת פילטרים וכו'.

מקרה לדוגמה

בבדיקה שנעשתה כעבור 6 חודשים, מצב ה-EM בחדר היה: