

KWALIFICATIE EN VALIDATIE**Beginsel**

In deze bijlage worden de kwalificatie- en validatiebeginselen beschreven die van toepassing zijn op de installaties, apparatuur, nutsvoorzieningen en processen die bij de fabricage van geneesmiddelen worden gebruikt en die ook kunnen worden gebruikt als aanvullende facultatieve richtsnoeren voor de fabricage van actieve substanties zonder dat er aanvullende eisen aan EudraLex, Volume 4, Deel II, worden gesteld. Een vereiste inzake GMP is dat fabrikanten de kritische aspecten van hun specifieke activiteiten beheren door middel van kwalificatie en validatie gedurende de levenscyclus van het product en het proces. Alle geplande wijzigingen in de installaties, apparatuur, nutsvoorzieningen en processen die van invloed kunnen zijn op de kwaliteit van het product, dienen formeel te worden gedocumenteerd en het effect op de gevalideerde status of controlestrategie dient te worden beoordeeld. Geautomatiseerde systemen die voor de fabricage van geneesmiddelen worden gebruikt, dienen ook te worden gevalideerd overeenkomstig de vereisten van bijlage 11. Er dient ook rekening te worden gehouden met de relevante concepten en richtsnoeren in ICH Q8, Q9, Q10 en Q11.

Algemeen

Gedurende de gehele levenscyclus van een geneesmiddel dient kwaliteitsrisicobeheer te worden toegepast. Als onderdeel van een systeem voor kwaliteitsrisicobeheer dienen besluiten over de inhoud en de mate van kwalificatie en validatie gebaseerd te zijn op een gerechtvaardigde en gedocumenteerde risicobeoordeling van de installaties, apparatuur, nutsvoorzieningen en processen. Retrospectieve validatie wordt niet langer als een aanvaardbare benadering beschouwd. Kwalificatie- en/of validatiestudies ter ondersteuning van gegevens die zijn verkregen uit andere bronnen dan de eigen programma's van de fabrikant, mogen worden gebruikt op voorwaarde dat deze benadering gemotiveerd is en er voldoende zekerheid is dat gedurende de hele periode waarin dergelijke gegevens zijn verzameld, gepaste controles zijn uitgevoerd.

1. ORGANISEREN EN PLANNEN VOOR KWALIFICATIE EN VALIDATIE

- 1.1. Alle kwalificatie- en validatieactiviteiten dienen te worden gepland en er dient rekening te worden gehouden met de levenscyclus van installaties, apparatuur, nutsvoorzieningen, processen en producten.
- 1.2. Kwalificatie- en validatiewerkzaamheden mogen alleen worden uitgevoerd door personeel dat een geschikte opleiding kreeg en dat goedgekeurde procedures volgt.
- 1.3. Personeelsleden die werkzaam zijn in kwalificatie/validatie dienen te rapporteren zoals gedefinieerd in het farmaceutische kwaliteitssysteem, hoewel dit niet noodzakelijk aan een kwaliteitsbeheer- of kwaliteitsborgingsfunctie hoeft te zijn. Er dient echter passend kwaliteitstoezicht te worden uitgeoefend gedurende de gehele validatielevenscyclus.

- 1.4. De belangrijkste elementen van het programma van de site voor kwalificatie en validatie dienen duidelijk te worden omschreven en gedocumenteerd in een validatiemasterplan (VMP) of een gelijkwaardig document.
- 1.5. Het VMP of een gelijkwaardig document dient het kwalificatie-/validatiesysteem te definiëren en ten minste de volgende gegevens te bevatten of daarnaar te verwijzen:
 - i. kwalificatie- en validatiebeleid;
 - ii. de organisatiestructuur, met inbegrip van de taken en verantwoordelijkheden voor kwalificatie- en validatieactiviteiten;
 - iii. samenvatting van de installaties, apparatuur, systemen, processen ter plaatse en de kwalificatie- en validatiestatus;
 - iv. wijzigingsbeheer en afwijkingenbeheer voor kwalificatie en validatie;
 - v. richtsnoeren voor de ontwikkeling van aanvaardingscriteria;
 - vi. verwijzingen naar bestaande documenten;
 - vii. de kwalificatie- en validatiestrategie, met inbegrip van herkwalificatie, indien van toepassing.
- 1.6. Voor grote en complexe projecten is planning des te belangrijker en kunnen afzonderlijke validatieplannen de duidelijkheid verbeteren.
- 1.7. Voor kwalificatie- en validatieactiviteiten dient een benadering voor kwaliteitsrisicobeheer te worden gevolgd. In het licht van de toegenomen kennis van en inzicht ten gevolge van elke wijziging tijdens de projectfase of tijdens de commerciële productie, dienen de risicobeoordelingen zo nodig te worden herhaald. De wijze waarop risicobeoordelingen worden gebruikt om kwalificatie- en validatieactiviteiten te ondersteunen, dient duidelijk te worden gedocumenteerd.
- 1.8. In de kwalificatie- en validatiewerkzaamheden dienen passende controles te worden ingebouwd om de integriteit van alle verkregen gegevens te waarborgen.

2. DOCUMENTATIE, WAARONDER VMP

- 2.1. Goede documentatiepraktijken zijn belangrijk ter ondersteuning van kennisbeheer gedurende de gehele levenscyclus van het product.
- 2.2. Alle documenten die tijdens de kwalificatie en validatie worden gegenereerd, dienen te worden goedgekeurd door bevoegd personeel zoals gedefinieerd in het farmaceutisch kwaliteitssysteem.
- 2.3. Het onderlinge verband tussen documenten in complexe validatieprojecten dient duidelijk te worden vastgelegd.
- 2.4. Er dienen validatieprotocollen te worden opgesteld waarin de kritische systemen, kenmerken en parameters en de bijhorende aanvaardingscriteria worden gedefinieerd.
- 2.5. Kwalificatiedocumenten mogen in voorkomend geval worden gecombineerd,

bijvoorbeeld installatiekwalificatie (IQ) en operationele kwalificatie (OQ).

- 2.6. Wanneer validatieprotocollen en andere documentatie worden verstrekt door een derde partij die validatiediensten verleent, dient het bevoegde personeel op de productiesite vóór de goedkeuring te bevestigen dat deze geschikt zijn en dat de interne procedures werden nageleefd. Vóór gebruik kunnen leveranciersprotocollen worden aangevuld met aanvullende documentatie/testprotocollen.
- 2.7. Iedere belangrijke wijziging van het goedgekeurde protocol tijdens de uitvoering, bijv. aanvaardingscriteria, operationele parameters enz., dienen als afwijkingen te worden gedocumenteerd en wetenschappelijk te worden gemotiveerd.
- 2.8. Resultaten die niet voldoen aan de vooraf gedefinieerde aanvaardingscriteria dienen als afwijking te worden geregistreerd en volledig te worden onderzocht volgens de lokale procedures. Elk effect op de validatie dient in het rapport te worden besproken.
- 2.9. Over de beoordeling en de conclusies van de validatie dient een rapport te worden opgesteld en de verkregen resultaten dienen te worden samengevat tegenover de aanvaardingscriteria. Latere wijzigingen van de aanvaardingscriteria dienen wetenschappelijk te worden gemotiveerd en er dient een definitieve aanbeveling over het resultaat van de validatie te worden gedaan.
- 2.10. Een formele vrijgave voor de volgende fase van het kwalificatie- en validatieproces dient door het verantwoordelijke personeel te worden goedgekeurd, hetzij als onderdeel van de goedkeuring van het validatierapport, hetzij in de vorm van een afzonderlijk samenvattend document. Voorwaardelijke toestemming om door te gaan naar de volgende kwalificatiefase kan worden gegeven wanneer bepaalde aanvaardingscriteria of afwijkingen niet volledig zijn afgehandeld en er een gedocumenteerde beoordeling is dat er geen significante gevolgen zijn voor de volgende activiteit.

3. KWALIFICATIEFASEN VOOR APPARATUUR, INSTALLATIES, NUTSVOORZIENINGEN EN SYSTEMEN

- 3.1. Bij de kwalificatieactiviteiten dient rekening te worden gehouden met alle stadia, van de initiële ontwikkeling van de specificaties van de gebruikersvereisten tot het einde van het gebruik van de apparatuur, faciliteit, nutsvoorziening of het systeem. De belangrijkste stappen en enkele voorgestelde criteria (hoewel dit afhankelijk is van individuele projectomstandigheden en verschillend kan zijn) die in elke stap kunnen worden opgenomen, worden hieronder aangegeven:

Specificatie van de gebruikersvereisten (URS)

- 3.2. De specificatie voor apparatuur, installaties, nutsvoorzieningen of systemen dient te worden gedefinieerd in een specificatie van de gebruikersvereisten

en/of een functionele specificatie. In dit stadium dienen de essentiële kwaliteitselementen te worden ingebouwd en dienen eventuele risico's inzake GMP tot een aanvaardbaar niveau te worden beperkt. De specificatie van de gebruikersvereisten dient een referentiepunt te zijn gedurende de gehele validatielevenscyclus.

Ontwerpqualificatie

3.3. Het volgende element in de kwalificatie van apparatuur, installaties, nutsvoorzieningen of systemen is ontwerpqualificatie, waarbij de overeenstemming van het ontwerp met GMP dient te worden aangetoond en gedocumenteerd. Tijdens de ontwerpqualificatie dient te worden nagegaan of aan de vereisten van de specificatie van de gebruikersvereisten is voldaan.

Fabrieksacceptatietest (FAT)/site-acceptatietest (SAT)

3.4. Apparatuur, in het bijzonder als er nieuwe of complexe technologie in is verwerkt, kan, indien van toepassing, voorafgaand aan de levering bij de leverancier worden beoordeeld.

3.5. Voorafgaand aan de installatie dient op de site van de leverancier te worden bevestigd dat de apparatuur voldoet aan de specificatie van de gebruikersvereisten/functionele specificatie, indien van toepassing.

3.6. Indien gepast en gemotiveerd, kan het nazicht van de documentatie en sommige tests worden uitgevoerd tijdens de FAT of tijdens andere fasen zonder dat het nodig is deze ter plaatse te herhalen tijdens de IQ/OQ, indien kan worden aangetoond dat het transport en de installatie geen invloed hebben op de functionaliteit.

3.7. De fabrieksacceptatietest kan worden aangevuld met een site-acceptatietest na ontvangst van de apparatuur op de fabricagesite.

Installatiekwalificatie (IQ)

3.8. De IQ dient te worden uitgevoerd op apparatuur, installaties, nutsvoorzieningen of systemen.

3.9. De IQ dient onder meer het volgende te omvatten:

- i. verificatie van de correcte installatie van onderdelen, instrumenten, apparatuur, leidingen en nutsvoorzieningen aan de hand van de technische tekeningen en specificaties;
- ii. verificatie van de correcte installatie tegenover vooraf bepaalde criteria;
- iii. verzamelen en vergelijken van operationele en werkinstructies afkomstig van leveranciers en van onderhoudsvereisten;
- iv. kalibratie van instrumenten;
- v. verificatie van de constructiematerialen.

Operationele kwalificatie (OQ)

- 3.10. De OQ volgt normaal op de IQ, maar er kan, afhankelijk van de complexiteit van de apparatuur, een gecombineerde installatie- en operationele kwalificatie worden uitgevoerd (IOQ).
- 3.11. De OQ dient het volgende te omvatten, maar is hier niet toe beperkt:
- i. tests die zijn ontwikkeld op basis van kennis van processen, systemen en apparatuur om ervoor te zorgen dat het systeem werkt zoals het is ontworpen;
 - ii. tests ter bevestiging van de bovenste en onderste operationele grenzen en/of de slechtst denkbare omstandigheden (« worst case »).
- 3.12. Een succesvolle voltooid OQ dient het mogelijk te maken om de standaard bedienings- en –reinigingsprocedures, de opleiding van de operatoren en de voorschriften voor preventief onderhoud te voltooien.

Prestatiekwalificatie (PQ)

- 3.13. De PQ dient normaal op de succesvolle voltooiing van de IQ en OQ te volgen. In sommige gevallen kan het echter aangewezen zijn om de PQ uit te voeren in combinatie met de OQ of procesvalidatie.
- 3.14. De PQ dient het volgende te omvatten, maar is hier niet toe beperkt:
- i. tests waarbij gebruik wordt gemaakt van productiematerialen, gekwalificeerde vervangmiddelen of gesimuleerde producten waarvan is aangetoond dat zij onder normale operationele omstandigheden een gelijkwaardig gedrag vertonen met partijen van de slechtst denkbare grootte. De bemonsteringsfrequentie die wordt gebruikt om de beheersing van het proces te bevestigen, dient te worden gerechtvaardigd;
 - ii. de tests dienen betrekking te hebben op het operationele bereik van het beoogde proces, tenzij er gedocumenteerd bewijs beschikbaar is, afkomstig uit de ontwikkelingsfasen, dat het operationele bereik bevestigt.

4. HERKWALIFICATIE

- 4.1. Apparatuur, installaties, nutsvoorzieningen, en systemen dienen met een passende frequentie te worden geëvalueerd om te bevestigen dat zij in een toestand van controle blijven.
- 4.2. Wanneer herkwalificatie noodzakelijk is en na een specifieke periode wordt uitgevoerd, dient de periode te worden gemotiveerd en dienen de evaluatiecriteria te worden vastgesteld. Voorts dient de mogelijkheid van kleine veranderingen in de loop van de tijd te worden onderzocht.

5. PROCESVALIDATIE

Algemeen

- 5.1. De in dit gedeelte beschreven eisen en principes zijn van toepassing op de fabricage van alle farmaceutische vormen. Zij hebben betrekking op de initiële validatie van nieuwe processen, de daaropvolgende validatie van gewijzigde processen, site-transfers en de voortgezette procesverificatie. Deze bijlage gaat ervan uit dat er een robuust productontwikkelingsproces geïmplementeerd is om een succesvolle procesvalidatie mogelijk te maken.
- 5.2. Hoofdstuk 5 dient te worden gebruikt in combinatie met het van kracht zijnde EMA-richtsnoer inzake procesvalidatie.
 - 5.2.1. Het richtsnoer inzake procesvalidatie is bedoeld als leidraad voor de informatie en gegevens die uitsluitend in het kader van het indienen van regulatoire dossiers worden verstrekt. De voorschriften inzake GMP voor procesvalidatie blijven echter van toepassing gedurende de hele levenscyclus van het proces.
 - 5.2.2. Deze benadering dient te worden toegepast om product- en procesontwikkeling aan elkaar te koppelen. Dit zal de validatie van het commerciële fabricageproces en het behoud van het proces in een toestand van controle tijdens de normale commerciële productie bewerkstelligen.
- 5.3. Fabricageprocessen kunnen worden ontwikkeld op basis van een traditionele benadering of een benadering van continue verificatie. Ongeacht de gebruikte benadering dienen processen echter aantoonbaar robuust te zijn en een consistente productkwaliteit te waarborgen voordat een product op de markt wordt gebracht. Fabricageprocessen waarbij de traditionele benadering wordt gevolgd, dienen, waar mogelijk, aan een prospectief validatieprogramma te worden onderworpen voordat het product wordt gecertificeerd. Retrospectieve validatie is niet langer een aanvaardbare benadering.
- 5.4. Procesvalidatie van nieuwe producten dient betrekking te hebben op alle beoogde concentraties die op de markt worden gebracht en de totaliteit van de betrokken fabricagesites. Bracketing kan gerechtvaardigd zijn voor nieuwe producten op basis van uitgebreide proceskennis uit de ontwikkelingsfase in combinatie met een passend programma voor voortgezette verificatie.
- 5.5. Voor procesvalidatie van producten die van de ene site naar de andere site, of binnen dezelfde site worden overgebracht, kan het aantal validatiepartijen worden verminderd door gebruik te maken van een bracketing-benadering. Bestaande productkennis, inclusief de inhoud van de vorige validatie, dient echter beschikbaar te zijn. Voor verschillende concentraties, partijgroottes en verpakkingsgroottes/container types kan, indien gerechtvaardigd, ook gebruik worden gemaakt van een bracketing-benadering.
- 5.6. Voor de site-overdracht (site transfer) van oudere producten dienen het fabricageproces en de controles te voldoen aan de vergunning voor het in de

handel brengen en aan de geldende normen voor de vergunning voor het in de handel brengen van dat producttype. Indien nodig dienen variaties voor de vergunning voor het in de handel brengen te worden ingediend.

- 5.7. Procesvalidatie dient vast te stellen of het proces consistent aan alle kwaliteitskenmerken en procesparameters die van belang worden geacht om de gevalideerde toestand en aanvaardbare productkwaliteit te garanderen kan voldoen. De basis waarop procesparameters en kwaliteitskenmerken als kritisch of niet-kritisch worden gedefinieerd, dient duidelijk te worden gedocumenteerd, rekening houdend met de resultaten van eventuele risicobeoordelingsactiviteiten.
- 5.8. Normaliter dienen partijen die in het kader van procesvalidatie worden gefabriceerd, van dezelfde grootte te zijn als de beoogde op commerciële schaal te fabriceren partijen en dient het gebruik van andere partijgroottes te worden gerechtvaardigd of gespecificeerd met betrekking tot andere delen van deze gids.
- 5.9. Apparatuur, installaties, nutsvoorzieningen en systemen die voor procesvalidatie worden gebruikt, dienen gekwalificeerd te zijn. Testmethoden dienen voor het beoogde gebruik gevalideerd te zijn.
- 5.10. Voor alle producten, ongeacht de gevolgde benadering, dient er op de productielocatie de proceskennis, uit ontwikkelingsstudies of andere bronnen, aanwezig te zijn, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet het geval is, en deze kennis dient de basis te vormen voor validatieactiviteiten.
- 5.11. Voor procesvalidatiepartijen kan productie-, ontwikkelings- of ander personeel voor site-overdracht worden ingezet. Partijen mogen uitsluitend door opgeleid personeel overeenkomstig GMP en gebruik makend van goedgekeurde documentatie te worden gefabriceerd. Verwacht wordt dat productiepersoneel betrokken is bij de fabricage van validatiepartijen opdat productkennis verbeterd wordt.
- 5.12. De leveranciers van kritische grondstoffen en verpakkingsmaterialen dienen te worden gekwalificeerd voordat validatiepartijen worden gefabriceerd; zo niet, dan dient een motivering op basis van de toepassing van de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer te worden gedocumenteerd.
- 5.13. Het is bijzonder belangrijk dat de onderliggende proceskennis voor de motivering van de ontwerpruimte (indien gebruikt) en voor de ontwikkeling van wiskundige modellen (indien gebruikt) ter bevestiging van een procescontrolestrategie beschikbaar is.
- 5.14. Wanneer validatiepartijen in de handel worden gebracht, dient dit vooraf te worden gedefinieerd. De voorwaarden waaronder zij worden geproduceerd, dienen volledig in overeenstemming te zijn met GMP, met de aanvaardingscriteria voor validatie, met eventuele criteria voor continue procesverificatie (indien gebruikt) en met de vergunning voor het in de handel brengen of voor klinische proeven.

5.15. Voor de procesvalidatie van geneesmiddelen voor onderzoek, zie bijlage 13.

Gelijktijdige validatie

5.16. In uitzonderlijke omstandigheden, wanneer de verhouding tussen de voordelen en de risico's voor de patiënt groot is, kan het aanvaardbaar zijn een validatieprogramma niet te voltooien voordat de routineproductie van start gaat en kan gebruik worden gemaakt van gelijktijdige validatie. De beslissing om een gelijktijdige validatie uit te voeren dient echter te worden gemotiveerd, in het VMP te worden gedocumenteerd opdat dit zichtbaar is en door bevoegd personeel te worden goedgekeurd.

5.17. Wanneer voor een benadering van gelijktijdige validatie is gekozen, dienen er voldoende gegevens te zijn om te kunnen concluderen dat elke partij van het product uniform is en aan de vastgelegde aanvaardingscriteria voldoet. De resultaten en conclusie dienen formeel te worden gedocumenteerd en beschikbaar te zijn voor de Bevoegde Persoon voordat de partij wordt gecertificeerd.

Traditionele procesvalidatie

5.18. In het kader van de traditionele benadering wordt een aantal partijen van het eindproduct onder routinecondities gefabriceerd om de reproduceerbaarheid te bevestigen.

5.19. Het aantal gefabriceerde partijen en het aantal genomen monsters dienen gebaseerd te zijn op de beginselen van kwaliteitsrisicobeheer, dienen het mogelijk te maken het normale variatiebereik en de normale trends vast te stellen en voldoende gegevens voor evaluatie op te leveren. Elke fabrikant dient het aantal partijen te bepalen en te motiveren dat nodig is om aan te tonen dat er een hoge mate van zekerheid is dat het proces in staat is om op consistente wijze een kwalitatief product te leveren.

5.20. Onverminderd punt 5.19 wordt het algemeen aanvaardbaar geacht dat ten minste drie opeenvolgende partijen die onder normale omstandigheden worden gefabriceerd, een validatie van het proces kunnen vormen. Een alternatief aantal partijen kan gerechtvaardigd zijn wanneer rekening wordt gehouden met het feit of standaard fabricagemethoden worden gebruikt en of in de site reeds soortgelijke producten of processen worden gebruikt. Het is mogelijk dat een eerste validatie met drie partijen dient te worden aangevuld met bijkomende gegevens afkomstig van volgende partijen die in het kader van een voortgezette procesverificatie werden verkregen.

5.21. Er dient een procesvalidatieprotocol te worden opgesteld waarin de kritische procesparameters, de kritische kwaliteitskenmerken en de bijhorende aanvaardingscriteria worden vastgelegd, die dienen gebaseerd te zijn op ontwikkelingsgegevens of gedocumenteerde proceskennis.

- 5.22. Procesvalidatieprotocollen dienen te omvatten, maar zijn niet beperkt tot het volgende:
- i. een korte beschrijving van het proces en een verwijzing naar het betrokken standaardproductieverlag;
 - ii. functies en verantwoordelijkheden;
 - iii. een samenvatting van de te onderzoeken kritische kwaliteitskenmerken;
 - iv. een samenvatting van de kritische procesparameters en de bijhorende limieten;
 - v. een samenvatting van andere (niet-kritische) kenmerken en parameters die tijdens de validatieactiviteit zullen worden onderzocht of opgevolgd, en de redenen voor hun opname hierin;
 - vi. een lijst van de te gebruiken apparatuur/installaties (met inbegrip van meet-/opvolgings-/registratieapparatuur) samen met de kalibratiestatus;
 - vii. een lijst van analysemethoden en validatie van methoden, indien van toepassing.
 - viii. voorgestelde in-proces controles met aanvaardingscriteria en de reden(en) waarom voor elke in-proces controle wordt gekozen;
 - ix. aanvullende tests die dienen uitgevoerd te worden inclusief aanvaardingscriteria;
 - x. een bemonsteringsplan en de motivering ervan;
 - xi. methoden voor registratie en evaluatie van de resultaten;
 - xii. proces voor de vrijgave en certificering van partijen (indien van toepassing).

Continue procesverificatie

- 5.23. Voor producten die zijn ontwikkeld op basis van een benadering die gebaseerd is op Kwaliteit door Ontwerp/Quality by Design, waarbij tijdens de ontwikkeling wetenschappelijk is vastgelegd dat de vastgelegde controlestrategie een hoge mate van productkwaliteitsgarantie biedt, kan continue procesverificatie worden gebruikt als alternatief voor traditionele procesvalidatie.
- 5.24. De wijze waarop het proces zal worden geverifieerd dient te worden vastgelegd. Er dient een op wetenschappelijke gegevens gebaseerde controlestrategie te zijn voor de vereiste kenmerken voor inkomende materialen, kritische kwaliteitskenmerken en kritische procesparameters om productrealisatie te bevestigen. Dit dient ook een regelmatige evaluatie van de controlestrategie te omvatten. Proces-Analytische Technologie en multivariabele statistische procescontrole kunnen als instrumenten worden gebruikt. Elke fabrikant dient het aantal partijen te bepalen en te rechtvaardigen dat nodig is om aan te tonen dat er een hoge mate van zekerheid is dat het proces in staat is om op consistente wijze kwaliteitsproducten te leveren.
- 5.25. De algemene beginselen van de punten 5.1 tot en met 5.14 zijn nog steeds van toepassing.

Hybride benadering

- 5.26. Een hybride van de traditionele benadering en continue procesverificatie kan worden gebruikt wanneer er een aanzienlijke hoeveelheid product- en proceskennis en -inzicht is verkregen uit productie-ervaringen en historische partijgegevens.
- 5.27. Deze benadering kan ook worden gebruikt voor validatieactiviteiten na wijzigingen of tijdens voortgezette procesverificatie, ook al is het product aanvankelijk gevalideerd volgens een traditionele benadering.

Voortgezette procesverificatie tijdens de levenscyclus

- 5.28. Paragrafen 5.28 tot en met 5.32 zijn van toepassing op alle drie de bovengenoemde benaderingen van procesvalidatie, d.w.z. traditionele, continue en hybride.
- 5.29. De fabrikanten dienen de kwaliteit van de producten op te volgen om ervoor te zorgen dat deze gedurende de hele levenscyclus in een toestand van controle blijft en dat de relevante procestrends worden geëvalueerd.
- 5.30. De omvang en frequentie van de voortgezette procesverificatie dienen periodiek te worden herzien. Op elk moment gedurende de levenscyclus van een product kan het gepast zijn om de vereisten te wijzigen, rekening houdend met het huidige niveau van procesbegrip en procesprestaties.
- 5.31. Voortgezette procesverificatie dient te worden uitgevoerd aan de hand van een goedgekeurd protocol of gelijkwaardige documenten en er dient een overeenkomstig verslag te worden opgesteld om de verkregen resultaten te documenteren. Waar nodig dienen statistische technieken te worden gebruikt om conclusies ten aanzien van de variabiliteit en de capaciteit van een bepaald proces te onderbouwen en om een toestand van controle te waarborgen.
- 5.32. Om de gevalideerde status van het product, zoals gedocumenteerd in de periodieke kwaliteitsbeoordeling van het product, te ondersteunen, dient gedurende de gehele levenscyclus van het product gebruik te worden gemaakt van voortgezette procesverificatie. Stapsgewijze veranderingen die zich in de loop van de tijd voordoen dienen in aanmerking te worden genomen alsook de noodzaak voor bijkomende actie, zoals bijv. versterkte bemonstering, dienen te worden geëvalueerd.

6. TRANSPORTVERIFICATIE

- 6.1. Afgewerkte geneesmiddelen, geneesmiddelen voor onderzoek, bulkproducten en monsters dienen vanaf de productiesites te worden vervoerd overeenkomstig de voorwaarden die zijn vastgesteld in de vergunning voor het in de handel brengen, het goedgekeurde etiket, het specificatiedossier van het product (PSF) of het goedgekeurde dossier met productspecificaties, of zoals gemotiveerd door de fabrikant.

- 6.2. Erkend wordt dat de transportverificatie een uitdaging kan vormen als gevolg van de variabele factoren die een rol spelen, maar dat de vervoersroutes duidelijk dienen te worden gedefinieerd. Bij de transportverificatie dient ook rekening te worden gehouden met seizoensinvloeden en andere variaties.
- 6.3. Er dient een risicobeoordeling te worden opgesteld om het effect te beoordelen van variabelen in het vervoersproces die niet continu worden gecontroleerd of opgevolgd, bijv. vertragingen tijdens het vervoer, defecte opvolgingsapparatuur, bijvullen van vloeibare stikstof, productgevoeligheid en andere relevante factoren.
- 6.4. Wegens de wisselende omstandigheden die tijdens het vervoer worden verwacht, dienen de kritische omgevingsomstandigheden waaraan het product kan worden blootgesteld, continu te worden opgevolgd en geregistreerd, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet het geval is.

7. VERPAKKINGSVALIDATIE

- 7.1. Variaties in de procesparameters van apparatuur, met name tijdens het primair verpakken, kunnen een aanzienlijke invloed hebben op de integriteit en de correcte werking van de verpakking, bijvoorbeeld bij doordrukstrips, zakjes en steriele componenten. Daarom dient de apparatuur voor het primair en secundair verpakken van eind- en bulkproducten te worden gekwalificeerd.
- 7.2. De kwalificatie van de voor het primair verpakken gebruikte apparatuur dient te worden uitgevoerd binnen het operationele minimum- en maximumbereik dat is vastgelegd voor de kritische procesparameters, zoals temperatuur, machinesnelheid en verzegelingsdruk, of voor andere factoren.

8. KWALIFICATIE VAN NUTSVOORZIENINGEN

- 8.1. De kwaliteit van stoom, water, lucht, andere gassen enz. dient na installatie te worden bevestigd met behulp van de in hoofdstuk 3 beschreven kwalificatiestappen.
- 8.2. De periode en omvang van de kwalificatie dienen in voorkomend geval seizoensinvloeden en het beoogde gebruik van de nutsvoorziening te weerspiegelen.
- 8.3. Er dient een risicobeoordeling te worden uitgevoerd wanneer er direct product contact kan zijn, bijvoorbeeld met verwarmings-, ventilatie- en airconditioningsystemen (HVAC-systemen), dan wel indirect contact, bijvoorbeeld via warmtewisselaars, om het risico van storingen te beperken.

9. VALIDATIE VAN TESTMETHODEN

- 9.1. Alle analytische testmethoden die bij kwalificatie-, validatie- of reinigingsactiviteiten worden gebruikt, dienen te worden gevalideerd met een passende detectie- en kwantificatielimiet, indien nodig, zoals gedefinieerd in hoofdstuk 6 van EudraLex, Volume 4, Deel I.
- 9.2. Wanneer microbiële tests van het product worden uitgevoerd, dient de

methode te worden gevalideerd om te bevestigen dat het product geen invloed heeft op de groei van micro-organismen.

- 9.3. Wanneer microbiële tests van oppervlakken in schone ruimten worden uitgevoerd, dient de testmethode te worden gevalideerd om te bevestigen dat ontsmettingsmiddelen geen invloed hebben op de groei van micro-organismen.

10. REINIGINGSVALIDATIE

- 10.1. Reinigingsvalidatie dient te worden uitgevoerd om de doeltreffendheid van reinigingsprocedures voor alle apparatuur met productcontact te bevestigen. Het gebruik van simulatiestoffen is toegestaan, mits gepaste wetenschappelijke motivering. Wanneer soortgelijke apparatuur wordt gegroepeerd, wordt een motivering verwacht van de selectie van de specifieke apparatuur voor reinigingsvalidatie.
- 10.2. Een visuele controle op reinheid is een belangrijk onderdeel van de aanvaardingscriteria voor reinigingsvalidatie. Het is niet algemeen aanvaardbaar dat dit uitsluitend als criterium wordt gebruikt. Herhaaldelijk reinigen en opnieuw testen totdat aanvaardbare residuresultaten zijn verkregen, wordt niet als een aanvaardbare praktijk beschouwd.
- 10.3. Erkend wordt dat het enige tijd kan duren voordat een reinigingsvalidatieprogramma is voltooid en dat het nodig kan zijn dat voor sommige producten, bijv. voor geneesmiddelen voor onderzoek, na iedere partij validatie met verificatie dient te worden uitgevoerd. De verificatie dient voldoende gegevens op te leveren om te kunnen concluderen dat de apparatuur schoon is en beschikbaar is voor verder gebruik.
- 10.4. Bij de validatie dient rekening te worden gehouden met de mate van automatisering van het reinigingsproces. Wanneer een automatisch proces wordt toegepast, dient het gespecificeerde normale operationele bereik van de nutsvoorzieningen en apparatuur te worden gevalideerd.
- 10.5. Voor alle reinigingsprocessen dient een beoordeling te worden gedaan om de variabele factoren te bepalen die van invloed zijn op de doeltreffendheid en de prestaties van het reinigen, bijv. de operatoren, de mate van detail in procedures zoals de spoeltijden enz. Indien variabele factoren zijn geïdentificeerd, dienen de slechtst denkbare situaties te worden gebruikt als basis voor het reinigingsvalidatiestudies.
- 10.6. Limieten voor de overdracht van productresiduen dienen gebaseerd te zijn op een toxicologisch onderzoek¹. De motivering van de gekozen limieten dient te worden gedocumenteerd in een risicobeoordeling die alle ondersteunende referenties omvat. Limieten dienen te worden vastgelegd voor de verwijdering van de gebruikte reinigingsmiddelen. Aanvaardingscriteria dienen rekening te houden met het mogelijke cumulatieve effect van alle individuele stukken procesapparatuur die na elkaar gebruikt worden bij de fabricage van het

¹ Zie het EMA-richtsnoer voor het vaststellen van op gezondheid gebaseerde blootstellingsgrenzen voor gebruik bij risico-identificatie bij de fabricage van verschillende geneesmiddelen in gedeelde installaties.

product ("*process equipment train*").

- 10.6.1. Van therapeutische macromoleculen en peptiden is bekend dat ze afbreken en denatureren wanneer ze worden blootgesteld aan pH-extremen en/of hitte, en kunnen farmacologisch inactief worden. Een toxicologische evaluatie is derhalve in deze omstandigheden mogelijks niet van toepassing.
- 10.6.2. Als het niet mogelijk is op specifieke productresiduen te testen, kunnen andere representatieve parameters worden geselecteerd, zoals de totale hoeveelheid organische koolstof (TOC) en de conductiviteit/geleidbaarheid.
- 10.7. Bij de ontwikkeling van validatieprotocollen voor reiniging dient rekening te worden gehouden met het risico op microbiële contaminatie en contaminatie met endotoxines.
- 10.8. De invloed van de tijd tussen fabricage en reiniging, en de tijd tussen reiniging en gebruik dient in rekening te worden genomen om maximale vuile en schone periode voor het reinigingsproces te definiëren (dirty/clean hold times).
- 10.9. Wanneer geneesmiddelen in campagne worden gefabriceerd, dient de invloed te worden nagegaan op het gemak waarmee aan het einde van de campagne wordt gereinigd, en dient de maximumduur van de campagne (in tijd en/of aantal partijen) als basis te dienen voor de reinigingsvalidatieactiviteiten.
- 10.10. Wanneer als reinigingsvalidatiemodel een slechtst-denkbare-product-benadering wordt gebruikt, dient een wetenschappelijke motivering te worden gegeven voor de selectie van het slechtst denkbare product en dient de impact van nieuwe producten op de site te worden beoordeeld. De criteria voor het bepalen van het slechtst denkbare geval kunnen inhouden oplosbaarheid, reinigbaarheid, toxiciteit en de therapeutische activiteit.
- 10.11. De reinigingsvalidatieprotocollen dienen de te bemonsteren locaties en de motivering voor de selectie van deze locaties te specificeren, en de aanvaardingscriteria te definiëren.
- 10.12. De bemonstering dient te worden uitgevoerd door middel van swabbing (d.i. bijv. vegen met wattenstaaf/gepast ander middel) en/of spoelen, of op een andere wijze, afhankelijk van de productieapparatuur. De bemonsteringsmaterialen en -methode mogen het resultaat niet beïnvloeden. Er dient te worden aangetoond dat recuperatie mogelijk is vanop alle materialen met product contact die in de apparatuur zijn bemonsterd, voor alle gebruikte bemonsteringsmethoden.
- 10.13. De reinigingsprocedure dient een passend aantal keren te worden uitgevoerd op basis van een risicobeoordeling en dient te voldoen aan de aanvaardingscriteria om aan te tonen dat de reinigingsmethode gevalideerd is.
- 10.14. Wanneer een reinigingsproces ondoeltreffend is of niet geschikt is voor een bepaalde apparatuur, dan dient voor elk product een toegewezen apparatuur

of andere passende maatregelen te worden gebruikt, zoals aangegeven in de hoofdstukken 3 en 5, deel I van deze gids.

- 10.15. Wanneer apparatuur manueel wordt gereinigd, is het met name van belang dat de doeltreffendheid van het manuele proces met een gerechtvaardigde frequentie wordt bevestigd.

11. WIJZIGINGSBEHEER

- 11.1. Het beheer van wijzigingen is een belangrijk onderdeel van kennisbeheer en dient binnen het farmaceutische kwaliteitssysteem te worden behandeld.
- 11.2. Er dienen schriftelijke procedures te zijn voor het beschrijven van de maatregelen die dienen te worden genomen indien een geplande wijziging wordt voorgesteld met betrekking tot een grondstof, een productonderdeel, een proces, apparatuur, gebouwen, productgamma, productie- of testmethode, partijgrootte, ontwerpruimte of enige andere wijziging tijdens de levenscyclus die van invloed kan zijn op de productkwaliteit of de reproduceerbaarheid.
- 11.3. Wanneer gebruik wordt gemaakt van een ontwerpruimte, dienen de gevolgen voor veranderingen op de ontwerpruimte te worden afgewogen tegenover de geregistreerde ontwerpruimte in de vergunning voor het in de handel brengen en dient te worden nagegaan of regulatoire acties noodzakelijk zijn.
- 11.4. Kwaliteitsrisicomanagement dient te worden gebruikt voor de evaluatie van geplande wijzigingen om de potentiële impact te bepalen op productkwaliteit, farmaceutische kwaliteitssystemen, documentatie, validatie, regulatoire status, kalibratie, onderhoud en op elk ander systeem om onbedoelde gevolgen te voorkomen en om de nodige handelingen op het gebied van procesvalidatie, -verificatie of -herkwalificatie te plannen.
- 11.5. Wijzigingen dienen door de verantwoordelijke personen of het relevante functionele personeel te worden goedgekeurd in overeenstemming met het farmaceutische kwaliteitssysteem.
- 11.6. Ondersteunende gegevens, zoals kopieën van documenten, dienen te worden nagezien om te bevestigen dat de gevolgen van de wijziging werden beschreven vóór de definitieve goedkeuring.
- 11.7. Na de implementatie dient een evaluatie van de doeltreffendheid van de wijziging te worden uitgevoerd om te bevestigen dat de wijziging succesvol is geweest.

12. GLOSSARIUM

Definities van termen in verband met kwalificatie en validatie die niet in andere delen van EudraLex, Volume 4, voorkomen, zijn hieronder opgenomen.

Bracketing-benadering.

Een op wetenschap en risico's gebaseerde validatiebenadering waarbij alleen partijen aan de uitersten van bepaalde vooraf bepaalde en gerechtvaardigde ontwerpfactoren, zoals concentratie, partijgrootte en/of verpakkingsgrootte, worden getest tijdens de procesvalidatie. Er wordt van uitgegaan dat door de validatie van de uitersten ook de tussenliggende niveaus worden gevalideerd. Indien een reeks concentraties dient te worden gevalideerd, kan bracketing van toepassing zijn indien de concentraties identiek of zeer nauw verwant zijn qua samenstelling, bijvoorbeeld voor een tabletassortiment dat is samengesteld uit verschillende compressie gewichten van een vergelijkbare basisgranulatie of een capsuleassortiment dat is samengesteld uit verschillende vulgewichten van dezelfde basissamenstelling in capsuleomhulsels van verschillende grootte. Bracketing kan worden toegepast op verschillende containergroottes of verschillende vullingen in hetzelfde containersluitsysteem.

Continue procesverificatie (continuous process verification).

Een alternatieve benadering van procesvalidatie waarbij de prestaties van het productieproces continu worden gemonitord en geëvalueerd. (ICH Q8)

Controlestrategie (control strategy).

Een geplande reeks controles op basis van de huidige product- en proceskennis die de procesprestaties en de productkwaliteit garanderen. Tot de controles kunnen behoren, parameters en kenmerken met betrekking tot de farmacologische substantie en materialen en componenten van het geneesmiddel, de bedrijfsomstandigheden van de installaties en apparatuur, in-proces controles, specificaties van het afgewerkte product en de bijhorende methodes en de frequentie van monitoring en controles. (ICH Q10)

Gelijktijdige validatie (concurrent validation).

Validatie in uitzonderlijke omstandigheden, gerechtvaardigd op grond van significant voordeel voor de patiënten, wanneer het validatieprotocol gelijktijdig met de commercialisering van de validatiepartijen wordt uitgevoerd.

Installatiekwalificatie (Installation Qualification - IQ).

De gedocumenteerde verificatie dat de installaties, systemen en apparatuur, zoals geïnstalleerd of gewijzigd, voldoen aan het goedgekeurde ontwerp en de aanbevelingen van de fabrikant.

Kennisbeheer.

Een systematische benadering voor het verzamelen, analyseren, opslaan en verspreiden van informatie. (ICH Q10)

Kritisch kwaliteitskenmerk (Critical Quality Attribute).

Een fysisch(e), chemisch(e), biologisch(e) of microbiologisch(e) eigenschap of kenmerk die/dat binnen een goedgekeurde limiet, bereik of verdeling dient te liggen om de gewenste productkwaliteit te waarborgen. (ICH Q8)

Kritische procesparameter (Critical Process Parameter).

Een procesparameter waarvan de variabiliteit van invloed is op een kritisch kwaliteitskenmerk en daarom dient te worden opgevolgd of gestuurd om ervoor te zorgen dat het proces de gewenste kwaliteit oplevert. (ICH Q8)

Kwaliteit door Ontwerp/Quality by Design.

Een systematische benadering die begint met vooraf gedefinieerde doelstellingen en de nadruk legt op product- en proceskennis en procescontrole, gebaseerd op gedegen wetenschappelijk onderzoek en kwaliteitsrisicomanagement.

Kwaliteitsrisicobeheer.

Een systematisch proces voor de evaluatie, controle, communicatie en herziening van kwaliteitsgerelateerde risico's gedurende de gehele levenscyclus. (ICH Q9)

Levenscyclus.

Alle fasen in de levensduur van een product, apparatuur of installatie vanaf de eerste ontwikkeling of het gebruik tot en met het stopzetten van het gebruik.

Ontwerpkwalificatie (Design Qualification - DQ).

De gedocumenteerde verificatie dat het voorgestelde ontwerp van de installaties, systemen en apparatuur geschikt is voor het beoogde doel.

Ontwerpruimte (Design space).

De multidimensionale combinatie en interactie van inputvariabelen, bijv. materiaalkenmerken, en procesparameters waarvan is aangetoond dat ze een garantie voor kwaliteit bieden. Werken binnen de ontwerpruimte wordt niet als een wijziging beschouwd.

Het zich begeven buiten de ontwerpruimte wordt beschouwd als een wijziging en dient normaal gesproken een regulatorisch proces voor wijzigingen na de goedkeuring in gang te zetten. De ontwerpruimte wordt door de aanvrager voorgesteld en dient door de regelgevende instanties te worden beoordeeld en goedgekeurd. (ICH Q8)

Operationele kwalificatie (Operational Qualification - OQ).

De gedocumenteerde verificatie dat de installaties, systemen en apparatuur, zoals geïnstalleerd of gewijzigd, de beoogde prestaties leveren binnen het verwachte operationele bereik.

Prestatiekwalificatie (Performance Qualification - PQ).

De gedocumenteerde verificatie dat systemen en apparatuur doeltreffend en reproduceerbaar kunnen functioneren op basis van de goedgekeurde procesmethode en productspecificatie.

Procesvalidatie.

Het gedocumenteerde bewijs dat het proces, dat binnen vastgestelde parameters wordt toegepast, doeltreffend en reproduceerbaar kan werken om een geneesmiddel te produceren dat aan de vooraf bepaalde specificaties en kwaliteitskenmerken voldoet.

Productrealisatie.

Verwezenlijking van een product met de kwaliteitskenmerken om tegemoet te komen aan de behoeften van patiënten, gezondheidszorgbeoefenaars, regelgevende instanties en interne klantvereisten. (ICH Q10)

Prospectieve validatie.

Validatie vóór de routineproductie van voor de verkoop bestemde producten.

Reinigingsvalidatie.

Reinigingsvalidatie is het gedocumenteerde bewijs dat een goedgekeurde reinigingsprocedure op reproduceerbare wijze de vorige in de apparatuur gebruikte producten of reinigingsmiddelen zal verwijderen tot onder het wetenschappelijk vastgestelde maximaal toegestane overdrachtsniveau.

Reinigingsverificatie.

Het verzamelen van bewijsmateriaal door middel van een chemische analyse na elke partij/campagne om aan te tonen dat de residuen van het vorige product of van de vorige reinigingsmiddelen tot onder het wetenschappelijk vastgestelde maximaal toegestane overdrachtsniveau zijn teruggebracht.

Simulatiestof.

Een materiaal dat de fysische en, waar mogelijk, de chemische eigenschappen, bijvoorbeeld viscositeit, deeltjesgrootte, pH enz. van het te valideren product, nauw benadert.

Slechtst denkbaar (worst case).

Een toestand of reeks van omstandigheden die, binnen de standaardprocedures de bovenste en onderste verwerkingslimieten en -omstandigheden omvat, die de grootste kans op product- of procesfaling bieden in vergelijking met ideale omstandigheden. Dergelijke omstandigheden leiden niet noodzakelijkerwijs tot product- of procesfalingen.

Specificatie van de gebruikersvereisten (User Requirements Specifications – URS).

Het geheel van noodzakelijke en toereikende vereisten betrekking hebbende op eigenaar, gebruiker en technische toepassing om een uitvoerbaar ontwerp te creëren dat aan het beoogde doel van het systeem voldoet.

Toestand van controle.

Een toestand waarbij de set van controles consequent zekerheid geeft over aanvaardbare procesprestaties en productkwaliteit.

Traditionele benadering.

Een productontwikkelingsbenadering waarbij setpunten en het operationele bereik voor procesparameters worden gedefinieerd om reproduceerbaarheid te garanderen.

Voortgezette procesverificatie (Ongoing Process Verification).

Gedocumenteerd bewijs dat het proces in een toestand van controle blijft tijdens commerciële fabricage.

Wijzigingsbeheer.

Een formeel systeem waarbij gekwalificeerde vertegenwoordigers van relevante disciplines voorgestelde of feitelijke wijzigingen beoordelen die van invloed kunnen zijn op de gevalideerde status van installaties, systemen, apparatuur of processen. Het is de bedoeling vast te stellen of actie dient te worden ondernomen om ervoor te zorgen en te documenteren dat het systeem in een gevalideerde toestand wordt gehouden.