

## **Hoofdstuk 1: Farmaceutisch kwaliteitssysteem**

### **Beginsel**

De houder van een vergunning voor de vervaardiging van geneesmiddelen moet geneesmiddelen produceren op een manier die ervoor zorgt dat deze geschikt zijn voor het beoogde gebruik, dat deze voldoen aan de vergunning voor het in de handel brengen of de vergunning voor het klinische onderzoek, al naar gelang van toepassing, en dat patiënten niet aan risico's worden blootgesteld omwille van ontoereikende veiligheid, kwaliteit of doeltreffendheid. Het is de verantwoordelijkheid van de directie om deze kwaliteitsdoelstelling te verwezenlijken en vereist de deelname en inzet van het personeel van de verschillende afdelingen op elk niveau van de onderneming, van haar leveranciers en haar distributeurs. Om deze kwaliteitsdoelstelling op betrouwbare wijze te kunnen verwezenlijken, moet een bevattelijk uitgewerkt en correct geïmplementeerd farmaceutisch kwaliteitssysteem<sup>1</sup> worden gerealiseerd waarin Goede Manier van Produceren en kwaliteitsrisicobeheer opgenomen zijn. Het moet volledig worden gedocumenteerd en de doeltreffendheid ervan moet worden nagegaan. Alle delen van het farmaceutisch kwaliteitssysteem moeten over voldoende en bekwaam personeel beschikken, alsook over geschikte en voldoende infrastructuur, uitrusting en voorzieningen. Er zijn bijkomende wettelijke verantwoordelijkheden voor de houder van de vergunning voor vervaardiging van geneesmiddelen en de Bevoegde Perso(n)en(en) .

De basisbegrippen van kwaliteitsbeheer, Goede Manier van Produceren en kwaliteitsrisicobeheer houden verband met elkaar. Zij worden hier beschreven om hun relatie en hun fundamenteel belang voor de vervaardiging van en de controle op geneesmiddelen te benadrukken.

### **Farmaceutisch kwaliteitssysteem<sup>1</sup>**

1.1 Kwaliteitsbeheer is een breed begrip, dat betrekking heeft op alle zaken die, afzonderlijk of samen, de kwaliteit van een product beïnvloeden. Het is het geheel van georganiseerde schikkingen die genomen zijn met als doel te waarborgen dat geneesmiddelen van de vereiste kwaliteit zijn, nodig voor hun beoogde gebruik. Kwaliteitsbeheer omvat daarom Goede Manier van Produceren.

1.2. Goede Manier van Produceren is van toepassing op alle fasen van de levenscyclus van de vervaardiging van geneesmiddelen voor onderzoek, de overdracht van technologie en de commerciële productie tot het stopzetten van het product. Hoe dan ook kan het farmaceutisch kwaliteitssysteem zich uitstrekken tot de farmaceutische-ontwikkelingslevenscyclus zoals beschreven in ICH Q10 die, hoewel optioneel, innovatie en continue verbetering moet bevorderen, en de band tussen de farmaceutische ontwikkeling en productiewerkzaamheden moet versterken. ICH Q10 is weergegeven in deel III van deze richtsnoeren en kan worden gebruikt als aanvulling op de inhoud van dit hoofdstuk.

1.3. Er moet rekening worden gehouden met de omvang en de complexiteit

---

<sup>1</sup> Krachtens artikel 6 van Richtlijn 2003/94/EG en Richtlijn 91/412/EEG moet de fabrikant een doeltreffend systeem voor farmaceutische kwaliteitsborging opzetten en ten uitvoer leggen. Het begrip „farmaceutisch kwaliteitsborgingssysteem” wordt in dit hoofdstuk gebruikt om de samenhang met de terminologie van ICH Q10 te waarborgen. Voor de toepassing van dit hoofdstuk kunnen deze twee termen echter als inwisselbaar worden beschouwd.

van de activiteiten van de onderneming bij de ontwikkeling van een nieuw of wijziging van een bestaand farmaceutisch kwaliteitssysteem. Het ontwerp van het systeem moet gepaste principes inzake risicobeheer omvatten, met inbegrip van het gebruik van geschikte hulpmiddelen. Hoewel sommige aspecten van het systeem voor een gehele onderneming kunnen gelden en andere specifiek voor een site, wordt de doeltreffendheid van het systeem gewoonlijk aangetoond op het niveau van de site.

1.4. Een farmaceutisch kwaliteitssysteem geschikt voor de vervaardiging van geneesmiddelen moet waarborgen dat:

- (i) Een product wordt bewerkstelligd door het ontwerpen, plannen, uitvoeren, onderhouden en voortdurend verbeteren van een systeem dat het mogelijk maakt consistent producten met gepaste kwaliteitskenmerken op te leveren;
- (ii) product- en proceskennis wordt beheerd gedurende alle stadia van de levenscyclus;
- (iii) geneesmiddelen worden ontworpen en ontwikkeld op een wijze die rekening houdt met de vereisten van Goede Manier van Produceren;
- (iv) productie- en controleverrichtingen duidelijk worden gespecificeerd en Goede Manier van Produceren wordt aangenomen;
- (v) bestuurlijke verantwoordelijkheden duidelijk zijn vastgelegd;
- (vi) regelingen zijn getroffen voor de vervaardiging, aanvoer en het gebruik van de juiste grondstoffen en verpakkingsmaterialen, voor de selectie en opvolging van leveranciers, en om te controleren dat elke levering afkomstig is van de goedgekeurde toeleveringsketen;
- (vii) er processen aanwezig zijn om de uitbestede activiteiten te beheren;
- (viii) een toestand van controle wordt gevestigd en behouden, door ontwikkeling en gebruik te maken van doeltreffende systemen voor de monitoring en controle van de prestaties van het proces en de kwaliteit van het product.
- (ix) resultaten van monitoring van producten en processen worden in rekening gebracht bij de vrijgave van een partij, bij het onderzoek van afwijkingen, en, met het oog op het nemen van preventieve acties om mogelijke afwijkingen in de toekomst te voorkomen;
- (x) alle nodige controles op tussenproducten en alle andere in-process controles en validaties worden uitgevoerd;
- (xi) continue verbetering wordt gefaciliteerd door de implementatie van kwaliteitsverbeteringen passend bij het huidige niveau van proces- en productkennis;

- (xii) regelingen zijn getroffen voor de prospectieve evaluatie van geplande wijzigingen en hun goedkeuring, voorafgaand aan de implementatie, rekening houdend met kennisgeving en reglementaire goedkeuring indien verplicht;
- (xiii) na de uitvoering van elke wijzigingen, een evaluatie wordt uitgevoerd om te bevestigen dat de kwaliteitsdoelstellingen werden behaald en dat er geen onbedoelde schadelijke impact was voor de kwaliteit van het product;
- (xiv) een passend niveau van oorzaak-analyse moet worden toegepast bij het onderzoek van afwijkingen, vermoedelijke productgebreken en andere problemen. Dit kan worden bepaald door gebruik te maken van beginselen van kwaliteitsrisicobeheer. In gevallen waarbij de echte oorza(a)k(en) van het probleem niet kan/kunnen worden bepaald, moet aandacht worden besteed aan het identificeren van de meest waarschijnlijke oorza(a)k(en) en het aanpakken ervan. Wanneer een menselijke fout wordt vermoed of als oorzaak wordt geïdentificeerd, moet dit worden gemotiveerd, waarbij ervoor gezorgd wordt dat proces-, procedure- of systeemfouten, of -problemen, niet over het hoofd werden gezien, indien aanwezig. Passende correctieve- en/of preventieve acties (CAPA's) moeten worden geïdentificeerd en ondernomen als reactie op de onderzoeken. De doeltreffendheid van dergelijke acties moet worden opgevolgd en beoordeeld, in overeenstemming met de beginselen van kwaliteitsrisicobeheer;
- (xv) geneesmiddelen niet worden verkocht of verdeeld voordat een Bevoegd Persoon heeft gecertificeerd dat elke productiepartij is vervaardigd en gecontroleerd overeenkomstig de voorschriften van de vergunning voor het in de handel brengen en alle andere regelgeving met betrekking tot de productie, de controle en de vrijgave van geneesmiddelen;
- (xvi) afdoende schikkingen bestaan om, zover mogelijk, te verzekeren dat de geneesmiddelen zodanig worden opgeslagen, verdeeld en vervolgens behandeld dat de kwaliteit gedurende hun gehele houdbaarheidstermijn wordt gehandhaafd;
- (xvii) er een proces voor zelfinspectie en/of kwaliteitsaudit is, waarmee regelmatig de doeltreffendheid en toepasbaarheid van het farmaceutisch kwaliteitssysteem wordt beoordeeld.

1.5. Het hogere management heeft de uiteindelijke verantwoordelijkheid om te zorgen voor een doeltreffend farmaceutisch kwaliteitssysteem, voldoende middelen en dat rollen, verantwoordelijkheden en bevoegdheden zijn gedefinieerd, gecommuniceerd en geïmplementeerd in de hele organisatie. Het leiderschap van het hoger management en actieve deelname van de directie aan het farmaceutisch kwaliteitssysteem is van essentieel belang. Dit leiderschap moet de steun en toewijding van medewerkers voor het farmaceutische kwaliteitssysteem op alle niveaus en plaatsen binnen de organisatie verzekeren.

1.6 Er moet een periodieke managementevaluatie zijn, met betrokkenheid van het hogere management, van de werking van het Farmaceutisch Kwaliteitssysteem, om opportuniteiten te identificeren voor voortdurende verbetering van producten, processen en het systeem zelf.

1.7 Het farmaceutisch kwaliteitssysteem moet worden omschreven en gedocumenteerd. Er moet een kwaliteitshandboek of gelijkwaardige documentatie worden opgesteld dat een beschrijving bevat van het kwaliteitsbeheersysteem, met inbegrip van de verantwoordelijkheden van het management.

### **Goede Manier van Produceren van geneesmiddelen**

1.8. De Goede Manier van Produceren is dat gedeelte van het kwaliteitsbeheer dat waarborgt dat producten consistent worden vervaardigd en gecontroleerd in overeenstemming met de kwaliteitsnormen die van toepassing zijn voor het beoogde gebruik, en die vereist zijn volgens de vergunning voor het in de handel brengen, voor klinische proeven of de productspecificatie. Goede Manier van Produceren betreft zowel productie als kwaliteitscontrole. De basisvereisten voor Goede Manier van Produceren zijn dat:

- (i) alle productieprocessen zijn duidelijk omschreven, systematisch herzien in het licht van opgedane ervaring en in staat gebleken om steeds geneesmiddelen te fabriceren die voldoen aan de vereiste kwaliteit en in overeenstemming met hun specificaties;
- (ii) kritische stappen van fabricageprocessen en belangrijke veranderingen in het proces worden gevalideerd;
- (iii) alle noodzakelijke voorzieningen voor GMP worden verstrekt, waaronder:
  - voldoende bekwaam en opgeleid personeel;
  - geschikte gebouwen en ruimte
  - geschikte uitrusting en diensten;
  - de juiste materialen, verpakkingen en etiketten;
  - goedgekeurde procedures en voorschriften, in overeenstemming met het farmaceutisch kwaliteitssysteem;
  - geschikte opslag en transport;
- (iv) voorschriften en procedures zijn opgesteld in een instructieve vorm, in duidelijke en ondubbelzinnige taal, die specifiek van toepassing zijn op de ter beschikking gestelde voorzieningen;
- (v) procedures correct worden uitgevoerd en bedieningspersoneel hiertoe opgeleid wordt;
- (vi) aantekeningen worden gemaakt tijdens de vervaardiging, handmatig en/of door registratie-instrumenten, hetgeen aantoont dat alle stappen zoals vereist volgens de gedefinieerde procedures en voorschriften, daadwerkelijk zijn uitgevoerd en dat de hoeveelheid en de kwaliteit van het product overeenkomt met de verwachting;
- (vii) elke significante afwijking volledig wordt volledig geprotocolleerd, onderzocht met als doel vast te stellen wat de oorzaak is en passende correctieve- en preventieve acties worden uitgevoerd;
- (viii) fabricage- en distributieprotocollen waardoor de gehele voorgeschiedenis van een partij kan worden nagegaan, in een begrijpelijke en toegankelijke vorm worden bewaard;

(ix) de distributie van de producten elk risico met betrekking tot de kwaliteit tot het minimum beperkt en rekening houdt met de Goede Distributiepraktijken;

(x) een systeem beschikbaar is voor het terugroepen van elke partij van een product, van verkoop of levering;

(xi) klachten over producten worden onderzocht, de oorzaken van kwaliteitsgebreken worden nagegaan, en er worden gepaste maatregelen genomen met betrekking tot de onvolkomen producten en om herhaling te voorkomen.

## **Kwaliteitscontrole**

1.9. Kwaliteitscontrole is dat gedeelte van Goede Manier van Produceren dat betrekking heeft op bemonstering, specificatie en beproeving, alsmede de organisatie-, documentatie- en vrijgaveprocedures die zekerheid verschaffen dat de noodzakelijke en relevante tests daadwerkelijk worden uitgevoerd en dat materialen niet worden vrijgegeven voor gebruik, noch producten vrijgegeven voor verkoop of levering, totdat vooraleer hun kwaliteit als bevredigend is beoordeeld. De basisvereisten van kwaliteitscontrole zijn dat:

(i) voldoende voorzieningen, geschoold personeel en goedgekeurde procedures beschikbaar zijn voor het bemonsteren en het testen van grondstoffen, verpakkingsmaterialen, tussenproducten, bulk- en eindproducten en, waar van toepassing, voor het toezicht houden op lucht- en omgevingsomstandigheden ten behoeve van GMP;

(ii) monsters van grondstoffen, verpakkingsmaterialen, tussen-, bulk- en eindproducten worden genomen door goedgekeurd personeel en goedgekeurde methoden;

(iii) de testmethoden gevalideerd zijn;

(iv) handmatig en/of door middel van registreerapparatuur protocollen worden opgemaakt, waaruit blijkt dat alle vereiste bemonsterings-, onderzoeks- en testprocedures daadwerkelijk zijn uitgevoerd. Alle afwijkingen worden volledig geprotocolleerd en onderzocht;

(v) de eindproducten werkzame stoffen bevatten overeenkomstig de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de vergunning voor het in de handel brengen of vergunning voor klinische proeven, de vereiste zuiverheid bezitten, ingesloten in hun juiste containers en correct geëtiketteerd zijn;

(vi) protocollen van de onderzoeksresultaten worden opgemaakt en dat het testen van materialen, tussen-, bulk- en eindproducten formeel wordt beoordeeld volgens specificatie. Productbeoordeling houdt in het beoordelen en evalueren van de relevante productiedocumentatie en een beoordeling van afwijkingen van voorgeschreven procedures;

(vii) geen productpartij wordt vrijgegeven voor verkoop of aflevering vóór certificering door een Bevoegd Persoon, dat het in overeenstemming is met

de vereisten van de relevante vergunningen in overeenstemming met Bijlage 16;

(viii) voldoende referentiemonsters van grondstoffen en producten worden behouden in overeenstemming met Bijlage 19 voor eventueel noodzakelijk onderzoek van het product in de toekomst en dat het monster in de eindverpakking wordt bewaard.

## **Periodieke Kwaliteitsbeoordeling van het Product**

1.10 Regelmatige periodieke of doorlopende kwaliteitsbeoordeling van alle vergunde geneesmiddelen, met inbegrip van producten uitsluitend voor export, moeten worden uitgevoerd met het oog op het controleren van de consistentie van het bestaande proces, de geschiktheid van de huidige specificaties, voor zowel grondstoffen als eindproduct, om trends vast te stellen en product- en procesverbeteringen te identificeren. Dergelijke beoordelingen moeten normaliter jaarlijks worden uitgevoerd en gedocumenteerd, waarbij rekening wordt gehouden met eerdere beoordelingen en moet ten minste bevatten:

(i) een beoordeling van grondstoffen, met inbegrip van verpakkingsmaterialen gebruikt in het product, voor die van nieuwe bronnen en in het bijzonder de beoordeling van de traceerbaarheid van de toeleveringsketen van de werkzame stoffen;

(ii) een beoordeling van kritische in-process controles en van resultaten van het eindproduct;

(iii) een beoordeling van alle partijen die niet aan de vastgestelde specificatie(s) voldoen en hun onderzoek;

(iv) een beoordeling van alle significante afwijkingen of niet-conformiteiten, hun gerelateerde onderzoeken, en de doelmatigheid van de daaruit voortvloeiende genomen correctieve en preventieve acties;

(v) een beoordeling van alle uitgevoerde wijzigingen aan processen of analysemethoden;

(vi) een beoordeling van ingediende, goedgekeurde of afgewezen variaties met betrekking tot de vergunning voor het in de handel brengen, met inbegrip van dossiers voor derde landen (alleen voor export);

(vii) een beoordeling van de resultaten van het stabiliteitscontroleprogramma en eventuele ongunstige trends;

(viii) een beoordeling van alle kwaliteit-gerelateerde retourneringen, klachten en terugroepingen en de onderzoeken die op dat moment zijn uitgevoerd;

(ix) een beoordeling van de adequaatheid van elke eerdere correctieve maatregel met betrekking tot het productproces of uitrusting;

(x) voor nieuwe vergunningen voor het in de handel brengen en variaties, een beoordeling van de verplichtingen na het in de handel brengen.

(xi) de kwalificatiestatus van de relevante uitrusting en nutsvoorzieningen, bijvoorbeeld HVAC, water, samengeperste gassen , enz.;

(xii) een beoordeling van alle contractuele regelingen zoals gedefinieerd in hoofdstuk 7, om ervoor te zorgen dat deze actueel zijn.

1.11 De fabrikant en, indien verschillend, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, moet de resultaten van de beoordeling evalueren en beoordelen of corrigerende en preventieve actie of een hervalidatie nodig zijn in het kader van het kwaliteitssysteem voor geneesmiddelen. Er moeten beheersprocedures zijn voor het lopende beheer en de evaluatie van deze acties en de doeltreffendheid van deze procedures die worden geverifieerd tijdens zelfinspectie. Kwaliteitsbeoordelingen kunnen worden gegroepeerd op producttype, b.v. vaste doseringsvormen, vloeibare doseringsvormen, steriele producten, enz. indien wetenschappelijk verantwoord.

Indien de vergunninghouder niet de fabrikant is, moet er sprake zijn van een technische overeenkomst tussen de verschillende partijen waarin hun respectievelijke verantwoordelijkheden bij het opstellen van de periodieke kwaliteitsbeoordeling van het product vastgelegd wordt.

### **Kwaliteitsrisicobeheer**

1.12 Kwaliteitsrisicobeheer is een systematisch proces voor de beoordeling, beheersing, communicatie en beoordeling van risico's met betrekking tot de kwaliteit van het geneesmiddel. Het kan zowel proactief als retrospectief worden toegepast.

1.13 De beginselen van kwaliteitsrisicobeheer zijn dat:

i) de evaluatie van de kwaliteitsrisico's gebaseerd is op wetenschappelijke kennis en ervaring met het proces, en uiteindelijk verbonden is met de bescherming van de patiënt;

ii) de mate van inspanning, vormelijkheid en documentatie van het proces met betrekking tot kwaliteitsrisicobeheer evenredig is met het risiconiveau.

Voorbeelden van de processen en toepassingen van kwaliteitsrisicobeheer zijn onder meer te vinden in ICH Q9, die is weergegeven in deel III van de gids.