

Hoofdstuk 8: Klachten, kwaliteitsgebreken en terugroeping van producten

Beginsel

Om de volksgezondheid en de gezondheid van dieren te beschermen dient er een systeem en toepasselijke procedures zijn om klachten te protocolleren, te evalueren, te onderzoeken en te beoordelen, met inbegrip van mogelijke kwaliteitsgebreken, en indien nodig geneesmiddelen voor menselijk of diergeneeskundig gebruik en geneesmiddelen voor onderzoek, op doeltreffende wijze en onmiddellijk terug te roepen uit het distributienetwerk. Bij het onderzoek en de beoordeling van kwaliteitsgebreken en bij het besluitvormingsproces met betrekking tot corrigerende en preventieve maatregelen voor het terugroepen van producten, alsook andere risico-beperkende maatregelen, dienen de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheersing te worden toegepast. Hoofdstuk 1 bevat richtsnoeren met betrekking tot deze beginselen.

Alle betrokken bevoegde autoriteiten dienen tijdig op de hoogte te worden gebracht in geval van een bevestigd kwaliteitsgebrek (productiefouten, productdegradatie, ontdekking van vervalsingen, niet-naleving van de vergunning voor het in de handel brengen of van het productdossier, of alle ander ernstige kwaliteitsproblemen) met betrekking tot een geneesmiddel of een geneesmiddel voor onderzoek dat kan leiden tot het terugroepen van het product of de instelling van een beperking van levering. In situaties waarin is vastgesteld dat een in de handel gebracht product niet in overeenstemming is met de vergunning voor het in de handel brengen, is het niet verplicht de betrokken bevoegde autoriteiten daarvan in kennis te stellen, mits de mate van niet-naleving voldoet aan de beperkingen van bijlage 16 met betrekking tot onvoorziene afwijkingen.

In geval van uitbestede activiteiten dient in een contract de rol en verantwoordelijkheden van de fabrikant, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en/of de sponsor en alle andere relevante derde partijen met betrekking tot de beoordeling, besluitvorming en verspreiding van informatie en de uitvoering van risico-beperkende maatregelen voor producten met gebreken te worden beschreven. Richtsnoeren met betrekking tot contracten zijn verschaft in hoofdstuk 7. In dergelijke contracten dient ook de te volgen procedure vastgelegd te zijn om de verantwoordelijken van elk van de betrokken partijen te contacteren bij het beheer van kwaliteitsgebreken en terugroepkwesties.

Personeel en Organisatie

- 8.1** Goed opgeleid en ervaren personeel dient verantwoordelijk te zijn voor het beheer van klachten en onderzoeken naar kwaliteitsgebreken en voor het nemen van beslissingen over de maatregelen die dienen te worden genomen om elk potentieel risico dat verbonden is aan deze kwesties, waaronder terugroepacties, te beheren. Deze personen dienen onafhankelijk te zijn van de verkoop- en marketingorganisatie, tenzij anders gerechtvaardigd. Indien de bevoegde persoon, die betrokken is bij de certificering voor vrijgave van de betrokken partij of partijen, geen deel uit maakt van de personen die gelast zijn met het beheer van klachten, dan dient deze formeel en tijdig op de hoogte te worden gesteld van elk onderzoek, eventuele risico-beperkende maatregelen en terugroepacties.
- 8.2** Er dient voldoende geschoold personeel en middelen beschikbaar te zijn gesteld voor de afhandeling, beoordeling, onderzoek en nazicht van klachten en kwaliteitsgebreken en

voor de uitvoering van risico-beperkende acties. Er dient ook voldoende geschoold personeel en middelen te beschikbaar zijn voor het beheer van de wisselwerking met de bevoegde autoriteiten.

- 8.3** Het gebruik van interdisciplinaire teams dient te worden overwogen, met inbegrip van goed opgeleid personeel in kwaliteitsbeheer.
- 8.4** In situaties waar behandeling van klachten en kwaliteitsgebreken centraal binnen een organisatie worden beheerd, dienen de relatieve rollen en verantwoordelijkheden van de betrokken partijen te worden gedocumenteerd. Het centraal beheer mag echter niet leiden tot vertragingen bij het onderzoek en het beheer van de kwestie.

Procedures voor de behandeling en het onderzoek van klachten, met inbegrip van mogelijke kwaliteitsgebreken

- 8.5** Er dienen schriftelijke procedures te zijn waarin de na ontvangst van een klacht te nemen maatregelen zijn omschreven. Alle klachten dienen te worden gedocumenteerd en geëvalueerd om vast te stellen of zij een potentieel kwaliteitsgebrek of een andere kwestie vormen.
- 8.6** Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan de vaststelling of een klacht of een vermoeden van een kwaliteitsgebrek verband houdt met vervalsing.
- 8.7** Aangezien niet alle door een bedrijf ontvangen klachten betrekking hebben op feitelijke kwaliteitsgebreken, dienen klachten die niet wijzen op een potentieel kwaliteitsgebrek naar behoren te worden gedocumenteerd en te worden meegedeeld aan de relevante groep of persoon die verantwoordelijk is voor het onderzoek en het beheer van klachten van die aard, zoals vermoedelijke bijwerkingen.
- 8.8** Er dienen procedures te zijn vastgelegd om een verzoek te vergemakkelijken om de kwaliteit van een partij geneesmiddelen te onderzoeken, ter ondersteuning van een onderzoek naar een gemelde vermoedelijke bijwerking.
- 8.9** Wanneer een onderzoek naar kwaliteitsgebreken wordt ingesteld, dienen er procedures te zijn die ten minste het volgende dekken:
 - i. De beschrijving van het gemelde kwaliteitsgebrek.
 - ii. De bepaling van de omvang van het kwaliteitsgebrek. De controle of analyse van referentie- en / of retentiemonsters dient hiervan als onderdeel te worden beschouwd en, in bepaalde gevallen, dient een herziening van de partijproductiedocumentatie, de partijcertificatiedocumentatie en de partijdistributiedocumentatie (met name voor temperatuurgevoelige producten) te worden uitgevoerd.
 - iii. De noodzaak te verzoeken om een monster, of de terugzending, van het gebrekkige product van de klager en indien er een monster is, de noodzaak om een passende evaluatie uit te voeren.
 - iv. De beoordeling van het risico of de risico's verbonden aan het kwaliteitsgebrek op basis van de ernst en de omvang van het kwaliteitsgebrek.
 - v. Het besluitvormingsproces dat dient te worden gevolgd met betrekking tot de mogelijke noodzaak van risico-beperkende maatregelen die in het distributienetwerk dienen te worden genomen, zoals het terugroepen van partijen of producten of andere maatregelen.

- vi. De beoordeling van het effect dat een terugroepactie kan hebben op de beschikbaarheid van het geneesmiddel voor patiënten/dieren op alle betrokken markten en de noodzaak om de bevoegde autoriteiten van deze gevolgen in kennis te stellen.
- vii. De interne en externe communicatie die dient plaats te vinden met betrekking tot een kwaliteitsgebrek en het onderzoek ervan.
- viii. Het identificeren van de mogelijke oorza(a)k(en) van het kwaliteitsgebrek.
- ix. De noodzaak om passende corrigerende en preventieve maatregelen (CAPA's) te identificeren en te implementeren voor deze kwestie en om de doeltreffendheid van deze CAPA's te beoordelen.

Onderzoek en besluitvorming

- 8.10** De gerapporteerde informatie met betrekking tot mogelijke kwaliteitsgebreken dient te worden geprotocolleerd, met inbegrip van alle originele gegevens. De geldigheid en de reikwijdte van alle gemelde kwaliteitsgebreken dienen te worden gedocumenteerd en geëvalueerd in overeenstemming met de beginselen van kwaliteitsrisicobeheersing om beslissingen over de mate van onderzoek en genomen maatregelen te ondersteunen.
- 8.11** Indien een kwaliteitsgebrek in een partij is ontdekt of wordt vermoed, dient te worden overwogen om andere partijen en in sommige gevallen ook andere producten te controleren teneinde vast te stellen of deze ook zijn getroffen. In het bijzonder andere partijen die delen van de gebrekkige partij of gebrekkige componenten kunnen bevatten, dienen te worden onderzocht.
- 8.12** Onderzoeken naar kwaliteitsgebreken dienen een overzicht te omvatten van eerdere verslagen over kwaliteitsgebreken of andere relevante informatie voor elke aanwijzing van specifieke of terugkerende problemen die aandacht en eventueel verdere regelgevende acties vereisen.
- 8.13** De beslissingen die worden genomen tijdens en na het onderzoek naar kwaliteitsgebreken dienen een afspiegeling te zijn van het risiconiveau dat door het kwaliteitsgebrek wordt veroorzaakt, alsook van de ernst van elke niet-naleving met betrekking tot de eisen van de vergunning voor het in de handel brengen / het product specificatie dossier of goede manier van produceren. Dergelijke beslissingen dienen tijdig te worden genomen om ervoor te zorgen dat de veiligheid van patiënten en dieren wordt gehandhaafd op een wijze die in verhouding staat tot het risiconiveau dat verbonden is aan deze kwesties.
- 8.14** Gegeven dat uitgebreide informatie over de aard en de omvang van het kwaliteitsgebrek mogelijks niet altijd in een vroeg stadium van een onderzoek beschikbaar is, dienen de besluitvormingsprocessen er toch voor te zorgen dat passende risico-beperkende maatregelen worden genomen op een passend tijdstip tijdens dergelijke onderzoeken. Alle beslissingen en maatregelen die naar aanleiding van een kwaliteitsgebrek worden genomen, dienen te worden gedocumenteerd.
- 8.15** Kwaliteitsgebreken dienen door de fabrikant tijdig te worden gemeld aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen / sponsor en aan alle betrokken bevoegde instanties wanneer het kwaliteitsgebrek kan leiden tot het terugroepen van het product of tot een abnormale beperking van de levering van het product.

Oorzaakanalyse en corrigerende en preventieve maatregelen

- 8.16** Bij het onderzoek naar kwaliteitsgebreken dient een passend niveau van oorzaakanalyse te worden aangewend. In gevallen waarin de werkelijke hoofdoorza(a)k(en) van het kwaliteitsgebrek niet kan of kunnen worden geïdentificeerd, dient te worden overwogen de meest waarschijnlijke hoofdoorzaak of -oorzaken te identificeren en deze aan te pakken.
- 8.17** Wanneer wordt vermoed of vastgesteld dat menselijke fouten aan de oorzaak liggen van een kwaliteitsgebrek, dient dit formeel te worden gerechtvaardigd. Er dient voor te worden gezorgd dat er wordt verzekerd dat proces-, procedurele of systeem gebonden fouten of problemen niet over het hoofd worden gezien, indien aanwezig.
- 8.18** Er dienen passende CAPA's te worden geïdentificeerd en genomen als reactie op een kwaliteitsgebrek. De doeltreffendheid van dergelijke maatregelen dient te worden bewaakt en geëvalueerd.
- 8.19** De kwaliteitsgebrek-protocollen dienen te worden herzien en trendanalyses dienen regelmatig te worden uitgevoerd, om de identificatie van specifieke of terugkerende problemen die aandacht vereisen mogelijk te maken.

Productterugroepingen en andere mogelijke risico-beperkende maatregelen

- 8.20** Er dienen schriftelijke vastgelegde procedures te zijn, die regelmatig worden herzien en zo nodig bijgewerkt om terugroepacties of andere risico-beperkende maatregelen te ondernemen.
- 8.21** Nadat een product op de markt is gebracht, dient het terughalen van het product uit het distributienetwerk als gevolg van een kwaliteitsgebrek als een terugroeping te worden beschouwd en te worden beheerd. (Deze bepaling is niet van toepassing op het opvragen (of retourneren) van monsters van het product uit het distributienetwerk om een onderzoek naar een probleem/verslag over een kwaliteitsgebrek te vergemakkelijken.)
- 8.22** Terugroepacties dienen onmiddellijk en op elk moment te kunnen worden gestart. In bepaalde gevallen kan het nodig zijn om terugroepacties te starten om de volksgezondheid of de gezondheid van dieren te beschermen alvorens de oorza(a)k(en) en de volledige omvang van het kwaliteitsgebrek vast te stellen.
- 8.23** De partij-/productdistributiedocumentatie dienen direct beschikbaar te zijn voor de verantwoordelijke(n) van de terugroeping en dienen voldoende informatie te bevatten over groothandelaren en klanten waaraan rechtstreeks wordt geleverd (met vermelding van adressen, telefoon- en/of faxnummers tijdens en na de werkuren, partijen en geleverde hoeveelheden), met inbegrip van uitgevoerde producten en medische monsters.
- 8.24** In het geval van geneesmiddelen voor onderzoek dienen alle onderzoeklocaties te worden geïdentificeerd en de landen van bestemming te worden aangegeven. In het geval van een geneesmiddel voor onderzoek waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, dient de fabrikant van het geneesmiddel voor onderzoek in samenwerking met de sponsor de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in kennis te stellen van eventuele kwaliteitsgebreken die verband kunnen houden met het vergunde geneesmiddel. De sponsor dient een procedure te implementeren voor het snel opheffen van de blinding van geblindeerde producten,

indien dit voor een snelle terugroeping noodzakelijk is. De sponsor dient ervoor te zorgen dat de procedure de identiteit van het geblindeerde product alleen bekendmaakt voor zover dat nodig is.

- 8.25** Na overleg met de betrokken bevoegde autoriteiten dient te worden nagegaan hoe ver doorheen het distributienetwerk een terugroepactie dient te worden toegepast, rekening houdend met het potentiële risico voor de volksgezondheid of de gezondheid van dieren en de mogelijke gevolgen van de voorgestelde terugroepactie. De bevoegde autoriteiten dienen ook te worden geïnformeerd in situaties waarin geen terugroepactie wordt voorgesteld voor een gebreken vertonende partij omdat de houdbaarheidsdatum van de partij is verlopen (zoals bij producten met korte houdbaarheid).
- 8.26** Alle betrokken bevoegde autoriteiten dienen van tevoren op de hoogte te worden gebracht in gevallen wanneer de terugroeping van producten wordt gepland. Voor zeer ernstige problemen (d.w.z. problemen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de gezondheid van patiënten of dieren) kunnen snelle risico-beperkende maatregelen (zoals het terugroepen van een product) nodig zijn voordat de bevoegde autoriteiten daarvan in kennis worden gesteld. Waar mogelijk dient vóór de uitvoering van de maatregelen zo veel mogelijk te worden getracht om hierover met de betrokken bevoegde autoriteiten overeenstemming te bereiken.
- 8.27** Er dient ook te worden nagegaan of de voorgestelde terugroepactie verschillende markten op verschillende manieren kan beïnvloeden, en indien dit het geval is, dienen passende markt-specifieke risico-beperkende maatregelen te worden ontvouwd en met de betrokken bevoegde autoriteiten worden besproken. Rekening houdend met het therapeutische gebruik ervan, dient het risico van een tekort aan een geneesmiddel waarvoor er geen vergund alternatief is, te worden overwogen alvorens een beslissing te nemen over een risico-beperkende maatregel zoals een terugroepactie. Alle beslissingen om geen risico-beperkende maatregelen te nemen die anders nodig zouden zijn, dienen vooraf met de bevoegde autoriteit te worden overeengekomen.
- 8.28** Teruggeroepen producten dienen in afwachting van een beslissing over hun lot, te worden gemarkeerd en afzonderlijk te worden opgeslagen in een beveiligde ruimte. De status van alle teruggeroepen partijen dient formeel te worden vastgelegd en gedocumenteerd. De motivering voor elke beslissing om teruggeroepen producten te herwerken dient te worden gedocumenteerd en met de relevante bevoegde autoriteit te worden besproken. De resterende houdbaarheid van herwerkte partijen die in aanmerking komen om op de markt te worden gebracht, dient ook in aanmerking te worden genomen.
- 8.29** De voortgang van het terugroepproces dient te worden geprotocolleerd tot aan de afronding ervan en een eindverslag dient te worden opgesteld, waarbij inbegrepen een reconciliatie tussen de geleverde en teruggehaalde hoeveelheden van de betrokken producten/partijen.
- 8.30** De doeltreffendheid van de bestaande regelingen voor terugroepacties dient periodiek te worden geëvalueerd om te bevestigen dat deze robuust en geschikt voor gebruik blijven. Dergelijke evaluaties dienen zowel tijdens als na de werkuren plaats te vinden, en bij de uitvoering ervan, dient te worden overwogen of schijn-terugroepoefeningen dienen te worden gehouden (Mock-recall). Deze evaluatie dient te worden gedocumenteerd en gerechtvaardigd.

8.31 In aanvulling op terugroepacties zijn er nog andere mogelijke risico-beperkende maatregelen die kunnen worden overwogen om de risico's van kwaliteitsgebreken te beheersen. Dergelijke maatregelen kan het verstrekken van waarschuwingen aan gezondheidswerkers inhouden met betrekking tot het gebruik van een partij die mogelijk gebreken vertoont. Deze dienen per geval te worden bekeken en met de betrokken bevoegde autoriteiten te worden besproken.