
GMP DEEL III :

FARMACEUTISCH KWALITEITSSYSTEEM (ICH Q10)

Inhoudstafel

1. Farmaceutisch kwaliteitssysteem	3
1.1. Inleiding.....	3
1.2. Toepassingsgebied	3
1.3. Verband tussen ICH Q10 en regionale GMP-vereisten, ISO-normen en ICH Q7	4
1.4. Verband tussen ICH Q10 en regelgevende benaderingen.....	4
1.5. ICH Q10-doelstellingen	4
1.6. Katalysatoren: kennisbeheer en kwaliteitsrisicobeheer	5
1.7. Overwegingen betreffende ontwerp en inhoud	5
1.8. Kwaliteitshandboek.....	6
2. Verantwoordelijkheid op het gebied van beheer	6
2.1. Engagement van het management	6
2.2. Kwaliteitsbeleid	7
2.3. Kwaliteitsplanning	7
2.4. Beheer van middelen	7
2.5. Interne communicatie.....	7
2.6. Managementbeoordeling	8
2.7. Beheer van uitbestede activiteiten en aangekochte materialen.....	8
2.8. Beheer van veranderingen in producteigendom	8
3. Voortdurende verbetering van procesprestaties en productkwaliteit	8
3.1. Doelstellingen tijdens de levenscyclusfasen	9
3.2. Elementen van het farmaceutische kwaliteitssysteem	9
4. Voortdurende verbetering van het farmaceutische kwaliteitssysteem ..	14
4.1. Managementbeoordeling van het farmaceutische kwaliteitssysteem.....	14
4.2. Monitoring van interne en externe factoren van invloed op het farmaceutische kwaliteitssysteem.....	14
4.3. Resultaten van de managementbeoordeling en –monitoring.....	15
5. Glossarium	16
Bijlage 1	19
Bijlage 2	20

1. Farmaceutisch kwaliteitssysteem

1.1. Inleiding

In dit document wordt een nieuw driedelig ICH-richtsnoer vastgesteld waarin een model wordt beschreven voor een doeltreffend kwaliteitsbeheersysteem voor de farmaceutische industrie, hierna het *farmaceutische kwaliteitssysteem*. In dit richtsnoer verwijst de term "farmaceutisch kwaliteitssysteem" naar het ICH Q10-model.

ICH Q10 beschrijft een uitgebreid model voor een doeltreffend farmaceutisch kwaliteitssysteem dat gebaseerd is op kwaliteitsconcepten van de Internationale Organisatie voor Normalisatie (ISO), die toepasselijke regelgeving voor goede praktijken bij het vervaardigen (GMP-regelgeving) omvat en een aanvulling vormt op ICH Q8 "Farmaceutische ontwikkeling" en ICH Q9 "Kwaliteitsrisicobeheer". ICH Q10 is een model voor een farmaceutisch kwaliteitssysteem dat in de verschillende fasen van de levenscyclus van een product kan worden geïmplementeerd. Een groot deel van de inhoud van ICH Q10 die op productielocaties van toepassing is, wordt momenteel gespecificeerd door regionale GMP voorschriften. ICH Q10 heeft niet als doel nieuwe verwachtingen te wekken die verder gaan dan de huidige regelgevende vereisten. Bijgevolg is de inhoud van ICH Q10 die een aanvulling vormt op de huidige regionale GMP voorschriften facultatief.

ICH Q10 toont aan dat de sector en de regelgevende instanties voorstander zijn van een doeltreffend farmaceutisch kwaliteitssysteem om de kwaliteit en beschikbaarheid van geneesmiddelen wereldwijd te verbeteren in het belang van de volksgezondheid. De toepassing van ICH Q10 in de gehele levenscyclus van een product zou *innovatie* en *voortdurende verbetering* moeten bevorderen en de band tussen farmaceutische ontwikkeling en fabricageactiviteiten moeten versterken.

1.2. Toepassingsgebied

Dit richtsnoer is van toepassing op systemen ter ondersteuning van de ontwikkeling en fabricatie van farmaceutische stoffen (d.w.z. API's) en geneesmiddelen, met inbegrip van biotechnologische en biologische producten, gedurende de gehele levenscyclus van het product.

De elementen van ICH Q10 moeten worden toegepast op een wijze die passend en evenredig is voor elk van de levenscyclusfasen van het product, met inachtneming van de verschillen tussen en de verschillende doelen van elke fase (zie punt 3).

In het kader van deze richtlijn omvat de levenscyclus van een product de volgende technische activiteiten voor nieuwe en bestaande producten:

- Farmaceutische ontwikkeling:
 - ontwikkeling van geneeskrachtige bestanddelen;
 - ontwikkeling van formulatie (met inbegrip van verpakkingen/sluitsystemen);
 - fabricatie van geneesmiddelen voor klinische studies;
 - ontwikkeling van toedieningssystemen (indien van toepassing);
 - ontwikkeling en opschaling van het fabricageproces;
 - ontwikkeling van analysemethoden.
- Technologieoverdracht:
 - transfer van nieuwe producten tijdens ontwikkeling naar productie;
 - transfer binnen of tussen productie- en testsites voor op de markt gebrachte producten.
- Commerciële productie:
 - verwerving en beheer van materialen;
 - voorzien van faciliteiten, nutsvoorzieningen en apparatuur;
 - productie (inclusief verpakking en etikettering);
 - kwaliteitscontrole en -borging;
 - vrijgave;
 - opslag;
 - distributie (met uitzondering van groothandel).

- Stopzetting van productie:
 - bewaren van documentatie;
 - bewaren van monsters;
 - voortzetting van de productbeoordeling en rapportage.

1.3. Verband tussen ICH Q10 en regionale GMP-vereisten, ISO-normen en ICH Q7

Regionale GMP-voorschriften, de ICH Q7-richtsnoer, de gids voor goede praktijken bij het vervaardigen van actieve farmaceutische grondstoffen en ISO-richtsnoeren voor het kwaliteitsbeheersysteem vormen de basis voor ICH Q10. Om aan de hieronder beschreven doelstellingen te voldoen, breidt ICH Q10 de GMP richtsnoeren uit met een beschrijving van specifieke onderdelen van het kwaliteitssysteem en van de verantwoordelijkheden op het gebied van het beheer. ICH Q10 biedt een geharmoniseerd model aan voor een farmaceutisch kwaliteitssysteem gedurende de hele levenscyclus van een product en is bedoeld om te worden gebruikt in combinatie met regionale GMP voorschriften.

De regionale GMP richtsnoeren hebben niet expliciet betrekking op alle fasen van de productlevenscyclus (bv. ontwikkeling). De in dit richtsnoer beschreven elementen van het kwaliteitssysteem en verantwoordelijkheden op het gebied van het beheer zijn bedoeld om het gebruik van een wetenschappelijke en op risico's gebaseerde aanpak in elke fase van de levenscyclus aan te moedigen en daardoor de voortdurende verbetering in de gehele levenscyclus van het product te bevorderen.

1.4. Verband tussen ICH Q10 en regelgevende benaderingen

De regelgevende benaderingen voor een specifiek product of een specifieke productiefaciliteit moeten in verhouding staan tot het inzicht in het product en het proces, de resultaten van het kwaliteitsrisicobeheer en de doeltreffendheid van het farmaceutische kwaliteitssysteem. Wanneer het wordt toegepast, kan de doeltreffendheid van het farmaceutische kwaliteitssysteem normaliter worden geëvalueerd tijdens een wettelijke inspectie op de productiesite. In bijlage 1 worden mogelijkheden genoemd om de wetenschappelijke en de op risico gebaseerde regelgevende benaderingen te verbeteren. De processen inzake regelgeving zullen per regio worden bepaald.

1.5. ICH Q10-doelstellingen

De implementatie van het Q10-model dient te resulteren in de verwezenlijking van drie hoofddoelstellingen die de regionale GMP voorschriften aanvullen of versterken.

1.5.1. Productrealisatie

Het opzetten, implementeren en onderhouden van een systeem dat de levering van producten mogelijk maakt met de kwaliteitskenmerken die geschikt zijn voor de behoeften van patiënten, gezondheidswerkers, regelgevende instanties (met inbegrip van overeenstemming met goedgekeurde verwerkingstermijnen van het ingediende dossier), en andere interne en externe klanten.

1.5.2. Vaststellen en handhaven van een controlestatus

Het ontwikkelen en gebruiken van doeltreffende monitoring- en controlesystemen voor procesprestaties en productkwaliteit, om zo de blijvende geschiktheid en capaciteit van processen te waarborgen. Kwaliteitsrisicobeheer kan nuttig zijn bij het identificeren van de monitoring- en controlesystemen.

1.5.3. Voortdurende verbetering bevorderen

Het identificeren en implementeren van geschikte productkwaliteitsverbeteringen, procesverbeteringen, variabiliteitsvermindering, innovaties en verbeteringen van het farmaceutische kwaliteitssysteem, waardoor het vermogen om op consistente wijze aan de kwaliteitsbehoeften te voldoen, wordt vergroot. Kwaliteitsrisicobeheer kan nuttig zijn voor het identificeren en het stellen van prioriteiten in gebieden die voortdurend dienen te worden verbeterd.

1.6. Katalysatoren: kennisbeheer en kwaliteitsrisicobeheer

Door gebruik te maken van kennisbeheer en kwaliteitsrisicobeheer kan een bedrijf ICH Q10 effectief en succesvol implementeren. Deze katalysatoren zullen de verwezenlijking van de in sectie 1.5 beschreven doelstellingen bevorderen door de middelen te verschaffen voor wetenschappelijke en op risico's gebaseerde besluiten in verband met de productkwaliteit.

1.6.1. Kennisbeheer

Product- en proceskennis moet worden beheerd vanaf de ontwikkeling en tijdens de commerciële levensduur van het product, tot aan de stopzetting van productie. Ontwikkelingsactiviteiten op basis van wetenschappelijke benaderingen leveren bijvoorbeeld kennis op voor het begrijpen van producten en processen. Kennisbeheer is een systematische aanpak voor het verwerven, analyseren, opslaan en verspreiden van informatie over producten, productieprocessen en componenten. De kennisbronnen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, eerdere kennis (uit het publieke domein of intern gedocumenteerd); studies over farmaceutische ontwikkeling; activiteiten op het gebied van technologieoverdracht; studies over procesvalidatie gedurende de levenscyclus van het product; productie-ervaring; innovatie; voortdurende verbetering; en activiteiten op het gebied van change management.

1.6.2. Kwaliteitsrisicobeheer

Kwaliteitsrisicobeheer is een integraal onderdeel van een doeltreffend farmaceutisch kwaliteitssysteem. Het kan een proactieve aanpak bieden voor het identificeren, wetenschappelijk evalueren en controleren van potentiële risico's voor de kwaliteit. Het maakt een voortdurende verbetering van de procesprestaties en productkwaliteit gedurende de gehele levenscyclus van het product mogelijk. ICH Q9 geeft beginselen en voorbeelden van instrumenten voor kwaliteitsrisicobeheer die kunnen worden toegepast op verschillende aspecten van farmaceutische kwaliteit.

1.7. Overwegingen betreffende ontwerp en inhoud

- a) Het design, de organisatie en de documentatie van het farmaceutische kwaliteitssysteem moeten goed gestructureerd en duidelijk zijn om een gemeenschappelijk begrip en een consistente toepassing te bevorderen.
- b) De elementen van ICH Q10 moeten worden toegepast op een wijze die passend en evenredig is voor elk van de levenscyclusfasen van het product, rekening houdend met de verschillende doelstellingen en kennis die voor elke fase beschikbaar zijn.
- c) Bij de ontwikkeling van een nieuw farmaceutisch kwaliteitssysteem of de wijziging van een bestaand kwaliteitssysteem dient rekening te worden gehouden met de omvang en complexiteit van de activiteiten van het bedrijf. Het ontwerp van het farmaceutische kwaliteitssysteem dient passende beginselen van risicobeheer te omvatten. Hoewel sommige aspecten van het farmaceutische kwaliteitssysteem voor het hele bedrijf kunnen gelden en andere site specifiek kunnen zijn, wordt de doeltreffendheid van het farmaceutische kwaliteitssysteem doorgaans op site niveau aangetoond.
- d) Het farmaceutische kwaliteitssysteem dient passende processen, middelen en

verantwoordelijkheden te omvatten om de kwaliteit van de uitbestede activiteiten en aangekochte materialen te waarborgen, zoals beschreven in punt 2.7.

- e) Binnen het farmaceutische kwaliteitssysteem dienen verantwoordelijkheden op het gebied van het beheer, zoals beschreven in hoofdstuk 2, te worden vastgesteld.
- f) Het farmaceutische kwaliteitssysteem moet de volgende elementen omvatten, zoals beschreven in hoofdstuk 3: monitoring van de procesprestaties en de productkwaliteit, correctieve en preventieve maatregelen, change management en managementbeoordeling.
- g) Prestatie-indicatoren, zoals beschreven in hoofdstuk 4, dienen te worden geïdentificeerd en gebruikt om de doeltreffendheid van processen binnen het farmaceutische kwaliteitssysteem te monitoren.

1.8. Kwaliteitshandboek

Er dient een kwaliteitshandboek of een gelijkwaardige documentatiebenadering te worden opgesteld met een beschrijving van het farmaceutische kwaliteitssysteem. De beschrijving moet het volgende omvatten:

- a) het *kwaliteitsbeleid* (zie sectie 2);
- b) het toepassingsgebied van het farmaceutische kwaliteitssysteem;
- c) de identificatie van de processen van het farmaceutische kwaliteitssysteem, evenals de sequenties, verbanden en onderlinge afhankelijkheden daarvan. Proceskaarten en flowcharts kunnen nuttige hulpmiddelen zijn om de processen van het farmaceutische kwaliteitssysteem visueel weer te geven;
- d) Verantwoordelijkheden inzake het beheer binnen het farmaceutische kwaliteitssysteem (zie hoofdstuk 2).

2. Verantwoordelijkheid op het gebied van beheer

Leiderschap is essentieel om engagement inzake kwaliteit alsook voor de prestaties van het farmaceutische kwaliteitssysteem in het hele bedrijf tot stand te brengen en te onderhouden.

2.1. Engagement van het management

- a) Het senior management heeft de eindverantwoordelijkheid om ervoor te zorgen dat er een doeltreffend farmaceutisch kwaliteitssysteem is om de kwaliteitsdoelstellingen te verwezenlijken, en dat functies, verantwoordelijkheden en bevoegdheden worden gedefinieerd, gecommuniceerd en geïmplementeerd in het hele bedrijf.
- b) Het management dient in principe:
 - 1) Deel te nemen aan het ontwerp, de implementatie, de monitoring en de instandhouding van een doeltreffend farmaceutisch kwaliteitssysteem;
 - 2) sterke en zichtbare bijstand te verlenen voor het farmaceutische kwaliteitssysteem en te zorgen voor de implementatie ervan binnen de hele organisatie;
 - 3) ervoor te zorgen dat er tijdig een doeltreffend communicatie- en escalatieproces bestaat om kwaliteitsproblemen aan de orde te stellen op de passende managementniveaus;
 - 4) individuele en collectieve functies, verantwoordelijkheden, bevoegdheden en onderlinge relaties te bepalen van alle organisatorische eenheden die betrokken zijn bij het farmaceutische kwaliteitssysteem; ervoor te zorgen dat deze interacties op alle

niveaus van de organisatie worden gecommuniceerd en begrepen. Op grond van de regionale regelgeving is een onafhankelijke kwaliteitseenheid/structuur vereist met bevoegdheid om bepaalde verantwoordelijkheden op het gebied van het farmaceutische kwaliteitssysteem te vervullen;

- 5) managementbeoordelingen uit te voeren van procesprestaties en productkwaliteit en van het farmaceutische kwaliteitssysteem;
- 6) voortdurende verbetering te bevorderen;
- 7) de juiste middelen in te zetten.

2.2. Kwaliteitsbeleid

- a) Het senior management dient een kwaliteitsbeleid op te stellen dat de algemene intenties en richting van het bedrijf met betrekking tot kwaliteit beschrijft.
- b) Het kwaliteitsbeleid dient de verwachting te omvatten dat het voldoet aan de toepasselijke regelgevende vereisten en dient een voortdurende verbetering van het farmaceutische kwaliteitssysteem te bevorderen.
- c) Het kwaliteitsbeleid dient te worden gecommuniceerd aan en begrepen door het personeel op alle niveaus binnen het bedrijf.
- d) Het kwaliteitsbeleid dient regelmatig te worden herzien om de doeltreffendheid ervan te waarborgen.

2.3. Kwaliteitsplanning

- a) De directie dient ervoor te zorgen dat de kwaliteitsdoelstellingen die nodig zijn voor de uitvoering van het kwaliteitsbeleid worden gedefinieerd en gecommuniceerd.
- b) De kwaliteitsdoelstellingen dienen door alle relevante niveaus van het bedrijf te worden ondersteund.
- c) De kwaliteitsdoelstellingen dienen in overeenstemming te zijn met de strategieën van het bedrijf en in overeenstemming te zijn met het kwaliteitsbeleid.
- d) Het management dient te zorgen voor de nodige middelen en opleiding om de kwaliteitsdoelstellingen te bereiken.
- e) Prestatie-indicatoren die de vooruitgang ten opzichte van de kwaliteitsdoelstellingen meten, dienen te worden vastgesteld, gemonitord, regelmatig te worden meegedeeld en naar behoren te worden toegepast, zoals beschreven in punt 4.1 van dit document.

2.4. Beheer van middelen

- a) Het management dient voldoende en passende middelen (personeel, financiën, materiaal, faciliteiten en apparatuur) vast te stellen en ter beschikking te stellen om het farmaceutische kwaliteitssysteem te implementeren en te onderhouden, en de doeltreffendheid ervan voortdurend te verbeteren.
- b) Het management dient ervoor te zorgen dat de middelen op passende wijze worden aangewend voor een specifiek product, proces of site.

2.5. Interne communicatie

- a) Het management dient ervoor te zorgen dat passende communicatieprocessen worden opgezet en toegepast binnen de organisatie.
- b) Communicatieprocessen dienen te zorgen voor een passende informatiestroom tussen alle niveaus van het bedrijf.

- c) Communicatieprocessen dienen te zorgen voor een passende en tijdige escalatie van bepaalde kwesties in verband met de productkwaliteit en het farmaceutisch kwaliteitssysteem.

2.6. Managementbeoordeling

- a) Het senior management dient verantwoordelijk te zijn voor het beheer van het farmaceutische kwaliteitssysteem middels een managementbeoordeling om de voortdurende geschiktheid en doeltreffendheid ervan te waarborgen.
- b) Het management dient de conclusies van de periodieke evaluaties van de procesprestaties, de productkwaliteit en het farmaceutische kwaliteitssysteem, zoals beschreven in de secties 3 en 4, te beoordelen.

2.7. Beheer van uitbestede activiteiten en aangekochte materialen

Het farmaceutische kwaliteitssysteem, met inbegrip van de in dit hoofdstuk beschreven verantwoordelijkheden op het gebied van beheer, bestrijkt tevens de controle en beoordeling van uitbestede activiteiten en de kwaliteit van aangekochte materialen. Het farmaceutische bedrijf is de eindverantwoordelijke voor de processen om de controle van uitbestede activiteiten en de kwaliteit van aangekochte materialen te waarborgen. In deze processen dient kwaliteitsrisicobeheer te worden geïntegreerd en het volgende te worden opgenomen:

- a) het beoordelen, voorafgaand aan de uitbesteding van activiteiten of het selecteren van leveranciers van materialen, van de geschiktheid en bevoegdheid van de andere partij om de activiteit uit te voeren of het materiaal te leveren met behulp van een gedefinieerde toeleveringsketen (bijv. audits, materiaalevaluaties, kwalificatie);
- b) het definiëren van de verantwoordelijkheden en communicatieprocessen voor kwaliteitsgerelateerde activiteiten van de betrokken partijen. Voor uitbestede activiteiten dient dit te worden opgenomen in een schriftelijke overeenkomst tussen de opdrachtgever en de contractant;
- c) het monitoren en beoordelen van de prestaties van de contractant of de kwaliteit van het materiaal van de leverancier, en het identificeren en toepassen van de nodige verbeteringen;
- d) het monitoren van binnenkomende ingrediënten en materialen om er zeker van te zijn dat ze afkomstig zijn van goedgekeurde bronnen, met gebruikmaking van de overeengekomen toeleveringsketen.

2.8. Beheer van veranderingen in producteigendom

Wanneer de producteigendom verandert (bijvoorbeeld door acquisities), dient het management de complexiteit hiervan in overweging te nemen en ervoor te zorgen dat:

- a) de lopende verantwoordelijkheden per betrokken bedrijf zijn gedefinieerd;
- b) de nodige informatie wordt overgedragen.

3. Voortdurende verbetering van procesprestaties en productkwaliteit

In deze sectie worden de doelstellingen voor de hele levenscyclus beschreven, evenals de vier specifieke onderdelen van het farmaceutische kwaliteitssysteem die de regionale vereisten voor het verwezenlijken van de ICH Q10-doelstellingen, zoals gedefinieerd in sectie 1.5, aanvullen. Niet alle regionale GMP voorschriften worden herhaald.

3.1. Doelstellingen tijdens de levenscyclusfasen

De doelstellingen van elke productlevenscyclusfase worden hieronder beschreven.

3.1.1. Farmaceutische ontwikkeling

Het doel van farmaceutische ontwikkelingsactiviteiten is het ontwerpen van een product en het productieproces ervan om op consistente wijze de beoogde prestaties te leveren en te voldoen aan de behoeften van patiënten en gezondheidswerkers, regelgevende instanties en interne klanten. Het kwaliteitssysteem dient te garanderen dat er procedures zijn voor het controleren van uitbestede activiteiten en de kwaliteit van aangekocht materiaal. De benaderingen van de farmaceutische ontwikkeling worden beschreven in ICH Q8. De resultaten van onderzoekende en klinische ontwikkelingsstudies, die buiten het toepassingsgebied van deze richtsnoeren vallen, vormen de input voor de farmaceutische ontwikkeling.

3.1.2. Technologieoverdracht

Het doel van technologie transfer is het overdragen van product- en proceskennis tussen ontwikkeling en productie, en binnen of tussen productiesites om tot productrealisatie te komen. Deze kennis vormt de basis voor het productieproces, de controlestrategie, de procesvalidatie aanpak en de voortdurende verbetering.

3.1.3. Commerciële productie

De doelstellingen van de fabricageactiviteiten omvatten de productrealisatie, het vaststellen en handhaven van een controlestatus en het bevorderen van voortdurende verbetering. Het farmaceutische kwaliteitssysteem moet ervoor zorgen dat de gewenste kwaliteit van het product routinematig wordt bereikt, dat de gewenste procesprestaties worden bereikt, dat de set van controles adequaat is, dat er mogelijkheden tot verbetering worden geïdentificeerd en geëvalueerd en dat de verzamelde kennis voortdurend wordt uitgebreid.

3.1.4. Stopzetting van productie

Het doel van stopzetting van productie van een bepaald geneesmiddel is om de eindfase van de productlevenscyclus doeltreffend te beheren. Voor stopzetting van productie dient een vooraf gedefinieerde aanpak te worden gebruikt om activiteiten te beheren zoals het bewaren van documentatie en monsters en voortgezette productbeoordeling (bv. klachtenbehandeling en stabiliteit) en rapportage in overeenstemming met de regelgevende vereisten.

3.2. Elementen van het farmaceutische kwaliteitssysteem

De hieronder beschreven elementen kunnen, mede in het kader van de regionale GMP voorschriften, noodzakelijk zijn. Het Q10-model is echter bedoeld om deze elementen te versterken om de benadering van de levenscyclus van de productkwaliteit te bevorderen. Het betreft de volgende vier elementen:

- procesprestatie- en productkwaliteitsbewakingssysteem;
- systeem voor *correctieve* en *preventieve maatregelen* (CAPA);
- change managementsysteem;
- managementbeoordeling van de voortdurende verbetering van procesprestaties en productkwaliteit.

Deze elementen dienen te worden toegepast op een wijze die passend en evenredig is voor elk

van de levenscyclusfasen van het product, met inachtneming van de verschillen tussen en de verschillende doelen van elke fase. Gedurende de gehele levenscyclus van een product worden bedrijven aangemoedigd om de mogelijkheden voor innovatieve benaderingen ter verbetering van de productkwaliteit te evalueren.

Elk element wordt gevolgd door een tabel met voorbeelden van toepassingen in de fasen van de farmaceutische levenscyclus.

3.2.1. procesprestatie- en productkwaliteitsbewakingssysteem

Farmaceutische bedrijven dienen een systeem voor het toezicht op de procesprestaties en de productkwaliteit uit te werken en in te voeren om ervoor te zorgen dat de controlestatus behouden blijft. Een doeltreffend monitoringsysteem biedt de zekerheid dat de processen en controles altijd producten van de gewenste kwaliteit opleveren en helpt om gebieden voor voortdurende verbetering te identificeren. Het procesprestatie- en productkwaliteitsbewakingssysteem dient:

- a) gebruik te maken van kwaliteitsrisicobeheer om te komen tot een controlestrategie. Dit kan bestaan uit parameters en attributen met betrekking tot actieve bestanddelen voor geneesmiddelen evenals materialen en componenten voor geneesmiddelen, werkingscondities voor uitrusting gebouwen en apparatuur, controles tijdens het proces, specificaties van het eindproduct, en de bijbehorende methoden en frequentie van monitoring en controle. De controlestrategie dient tijdige *feedback/feedforward* en passende correctieve en preventieve maatregelen mogelijk te maken;
- b) de tools te voorzien voor het meten en analyseren van parameters en attributen die in de controlestrategie zijn geïdentificeerd (bv. gegevensbeheer en statistische tools);
- c) de in de controlestrategie geïdentificeerde parameters en attributen te analyseren om na te gaan of activiteiten worden voortgezet binnen een controlestatus;
- d) de bronnen van variatie identificeren die de procesprestaties en productkwaliteit beïnvloeden voor potentiële activiteiten voor voortdurende verbetering om variatie te beperken of te beheren;
- e) feedback te omvatten over productkwaliteit uit zowel interne als externe bronnen, zoals klachten, productafwijzingen, non-conformiteiten, terugroepingen, afwijkingen, audits en wettelijke inspecties en bevindingen;
- f) kennis te verschaffen om het inzicht in het proces te vergroten, de *design space* te verrijken (indien aanwezig) en innovatieve benaderingen van procesvalidatie mogelijk te maken.

Tabel 1. Gebruik van het procesprestatie- en productkwaliteitsbewakingsysteem gedurende de gehele levenscyclus van het product

Farmaceutische ontwikkeling	Technologieoverdracht	Commerciële productie	Stopzetting productie
Tijdens de ontwikkeling wordt proces- en productkennis geproduceerd en proces- en productmonitoring uitgevoerd. Deze twee elementen kunnen worden gebruikt om een controlestrategie voor de productie op te stellen.	Monitoring tijdens opschalingsactiviteiten kan een eerste indicatie geven van de procesprestaties en de succesvolle integratie in de productie. Kennis verkregen tijdens de overdracht en opschaling van activiteiten kan nuttig zijn voor de verdere ontwikkeling van de controle strategie.	Er dient een goed gedefinieerd systeem voor procesprestaties en productkwaliteitsbewaking te worden toegepast om de prestaties binnen een controlestatus te waarborgen en om verbeterpunten te identificeren.	Zodra de productie is gestaakt, dient de monitoring, zoals het testen van de stabiliteit, te worden voortgezet tot de voltooiing van de studie. Passende maatregelen met betrekking tot op de markt gebrachte producten dienen verder te worden uitgevoerd overeenkomstig de regionale voorschriften.

3.2.2. Systeem voor correctieve en preventieve maatregelen (CAPA)

Het farmaceutische bedrijf dient te beschikken over een systeem voor het uitvoeren van correctieve en preventieve maatregelen naar aanleiding van het onderzoek van klachten, productafwijzingen, non-conformiteiten, terugroepingen, afwijkingen, audits, wettelijke inspecties en bevindingen, alsook trends in de procesprestaties en productkwaliteitsbewaking. Er dient een gestructureerde aanpak van het onderzoeksproces te worden gebruikt met als doel het vaststellen van de hoofdoorzaak. De mate van inspanning, formaliteit en documentatie van het onderzoek dient in verhouding te staan tot het risiconiveau, in overeenstemming met ICH Q9. De CAPA-methodologie dient te resulteren in product- en procesverbeteringen en een beter inzicht in producten en processen.

Tabel 2. Gebruik van een systeem voor correctieve en preventieve maatregelen gedurende de gehele levenscyclus van het product

Farmaceutische ontwikkeling	Technologieoverdracht	Commerciële productie	Stopzetting productie
Product- of procesvariabiliteit wordt onderzocht. De CAPA-methodologie is nuttig wanneer correctieve en preventieve maatregelen worden opgenomen in het iteratieve ontwerpen en ontwikkelingsproces.	CAPA kan worden gebruikt als een doeltreffend systeem voor feedback, feedforward en voortdurende verbetering.	CAPA dient worden te gebruikt en de doeltreffendheid van de maatregelen dien te worden geëvalueerd.	CAPA dient ook te worden gebruikt nadat het product is beëindigd. Er dient rekening te worden gehouden met het effect op de resterende producten op de markt en met andere producten die kunnen worden beïnvloed.

3.2.3.Change managementsysteem

Innovatie, voortdurende verbetering, de output van procesprestaties en productkwaliteitsbewaking en CAPA zijn de drijvende kracht achter verandering. Om deze veranderingen goed te evalueren, goed te keuren en te implementeren, dient een bedrijf te beschikken over een doeltreffend change managementsysteem. Er is over het algemeen een verschil in formaliteit van change managementprocessen voorafgaand aan de eerste wettelijke indiening van het dossier en na de indiening, waarbij wijzigingen in de verwerkingsdomeinen van het dossier nodig kunnen zijn onder regionale voorschriften.

Het change managementsysteem zorgt ervoor dat er tijdig en op een doeltreffende manier voortdurend verbeteringen worden doorgevoerd. Het dient een hoge mate van zekerheid te bieden dat de verandering geen onbedoelde gevolgen teweegbrengt.

Het change managementsysteem dient het volgende te omvatten, afhankelijk van de fase van de levenscyclus:

- a) Kwaliteitsrisicobeheer dient te worden gebruikt om de voorgestelde veranderingen te evalueren. De mate van inspanning en formaliteit van de evaluatie dient in verhouding te staan tot het risiconiveau.
- b) Voorgestelde veranderingen dienen te worden beoordeeld met betrekking tot de vergunning voor het in de handel brengen, met inbegrip van de design space, indien deze is vastgesteld, en/of de huidige inzichten in het product en het proces. Er dient een beoordeling te worden uitgevoerd om te bepalen of een wijziging in de verwerkingstermijnen van het ingediende dossier op grond van de regionale voorschriften vereist is. Zoals vermeld in ICH Q8, wordt het werken binnen de design space niet beschouwd als een verandering (vanuit het oogpunt van de verwerkingstermijnen van een dossier). Vanuit het oogpunt van een farmaceutisch kwaliteitssysteem dienen alle veranderingen echter te worden geëvalueerd door het veranderingsmanagementsysteem van een bedrijf;
- c) Voorgestelde veranderingen dienen te worden geëvalueerd door teams van deskundigen die de nodige expertise en kennis op relevante gebieden (bv. farmaceutische ontwikkeling, productie, kwaliteit, registratie en medische aspecten) inbrengen om ervoor te zorgen dat de verandering technisch gerechtvaardigd is. Er dienen prospectieve evaluatiecriteria voor een voorgestelde verandering worden vastgesteld;
- d) Na de implementatie dient een evaluatie van de verandering te worden uitgevoerd om te bevestigen dat de veranderingsdoelstellingen zijn bereikt en dat er geen schadelijke gevolgen voor de productkwaliteit zijn.

Tabel 3. Toepassing van het change managementsysteem gedurende de gehele levenscyclus van het product

Farmaceutische ontwikkeling	Technologieoverdracht	Commerciële productie	Stopzetting van productie
Verandering is een inherent onderdeel van het ontwikkelingsproces en dienen te worden gedocumenteerd; de formaliteit van het change managementproces dient in overeenstemming te zijn met de fase van farmaceutische ontwikkeling.	Het veranderingsmanagementsysteem dient het beheer en de documentatie van aanpassingen aan het proces tijdens de activiteiten voor technologieoverdracht mogelijk maken.	Er dient een formeel veranderingsmanagementsysteem voor commerciële productie bestaan. Toezicht door de kwaliteitseenheid dient zekerheid te verschaffen over de juiste wetenschappelijke en op risico's gebaseerde beoordelingen.	Alle veranderingen na het beëindigen van het product dienen door een geschikt veranderingsmanagementsysteem te worden doorgevoerd.

3.2.4. Managementbeoordeling van de voortdurende verbetering van procesprestaties en productkwaliteit

De managementbeoordeling dient de zekerheid te bieden dat de procesprestaties en de productkwaliteit gedurende de hele levenscyclus worden beheerd. Afhankelijk van de omvang en complexiteit van het bedrijf kan de managementbeoordeling een reeks beoordelingen op verschillende managementniveaus zijn en dient zij een tijdig en doeltreffend communicatie- en escalatieproces te omvatten om passende kwaliteitskwesities ter beoordeling voor te leggen aan het senior management.

- 1) Het systeem voor managementbeoordelingen dient het volgende te omvatten:
 - a) de resultaten van wettelijke inspecties en bevindingen, audits en andere beoordelingen, alsook toezeggingen aan regelgevende instanties;
 - b) periodieke kwaliteitsbeoordelingen, die onder meer het volgende kunnen omvatten:
 - i. het meten van de klanttevredenheid, zoals klachten over productkwaliteit en terugroepingen;
 - ii. conclusies inzake procesprestaties en productkwaliteitsbewaking;
 - iii. de doeltreffendheid van proces- en productveranderingen, inclusief die welke voortvloeien uit correctieve en preventieve maatregelen.
 - c) Eventuele follow-upmaatregelen uit eerdere managementbeoordelingen.
- 2) Het managementbeoordelingssysteem dient passende maatregelen te identificeren, zoals:
 - a) verbeteringen aan het productieproces en producten;
 - b) terbeschikkingstelling, opleiding en/of herbestemming van middelen;
 - c) kennisvergaring en -verspreiding.

Tabel 4. Toepassing van managementbeoordeling van de procesprestaties en productkwaliteit gedurende de gehele levenscyclus van het product

Farmaceutische ontwikkeling	Technologieoverdracht	Commerciële productie	Stopzetting productie
Aspecten van de managementbeoordeling kunnen worden uitgevoerd om de geschiktheid van het product- en procesontwerp te waarborgen.	Aspecten van de managementbeoordeling dienen te worden uitgevoerd om ervoor te zorgen dat het ontwikkelde product en proces kan worden geproduceerd op commerciële schaal.	De managementbeoordeling dient een gestructureerd systeem te zijn, zoals hierboven beschreven, en dient voortdurende verbetering te ondersteunen.	De managementbeoordeling dient onder meer betrekking te hebben op de stabiliteit van het product en klachten over de productkwaliteit.

4. Voortdurende verbetering van het farmaceutische kwaliteitssysteem

Deze sectie beschrijft activiteiten die dienen te worden uitgevoerd om het farmaceutische kwaliteitssysteem te beheren en voortdurend te verbeteren.

4.1. Managementbeoordeling van het farmaceutische kwaliteitssysteem

Het management dient te beschikken over een formele procedure voor een periodieke evaluatie van het farmaceutische kwaliteitssysteem. De evaluatie dient het volgende te omvatten:

- 1) Een meting van de verwezenlijking van de doelstellingen van het farmaceutische kwaliteitssysteem;
- 2) Beoordeling van prestatie-indicatoren die kunnen worden gebruikt om de doeltreffendheid van processen binnen het farmaceutische kwaliteitssysteem te controleren, zoals:
 - a) klachtenbeheer-, afwijkingsbeheer-, CAPA- en change managementprocessen;
 - b) feedback over uitbestede activiteiten;
 - c) zelfbeoordelingsprocessen met inbegrip van risicobeoordelingen, trends en audits;
 - d) externe beoordelingen zoals inspecties en bevindingen van wettelijke instanties en klantenaudits.

4.2. Monitoring van interne en externe factoren van invloed op het farmaceutische kwaliteitssysteem

Factoren onder toezicht van het management, kunnen zijn:

- a) opkomende regelgeving, richtsnoeren en kwaliteitskwesties die van invloed kunnen zijn op het farmaceutische kwaliteitssysteem;
- b) innovaties die het farmaceutische kwaliteitssysteem kunnen verbeteren;

- c) veranderingen in het bedrijfsmodel en -doelstellingen;
- d) veranderingen in producteigendom.

4.3. Resultaten van de managementbeoordeling en -monitoring

De resultaten van de managementbeoordeling van het farmaceutische kwaliteitssysteem en de monitoring van interne en externe factoren kunnen het volgende omvatten:

- e) verbeteringen van het farmaceutische kwaliteitssysteem en aanverwante processen;
- f) toewijzing of herverdeling van middelen en/of opleiding van personeel;
- g) herzieningen van het kwaliteitsbeleid en de kwaliteitsdoelstellingen;
- h) documentatie en tijdige en doeltreffende communicatie van de resultaten van de managementbeoordeling en maatregelen, met inbegrip van escalatie van passende kwesties naar het senior management.

5. Glossarium

Waar mogelijk zijn ICH- en ISO-definities gebruikt in ICH Q10. Voor de toepassing van ICH Q10, wanneer de woorden "eis", "eisen" of "noodzakelijk" in een ISO-definitie voorkomen, geven zij niet noodzakelijkerwijs een wettelijke vereiste weer. De oorsprong van de definitie staat tussen haakjes na de definitie. Waar geen geschikte ICH- of ISO-definitie beschikbaar was, is een ICH Q10-definitie ontwikkeld.

Procescapaciteit:

Capaciteit van een proces om een product te realiseren dat aan de eisen van dat product voldoet. Het begrip procescapaciteit kan ook in statistische termen worden gedefinieerd. (ISO 9000:2005)

Change management:

Een systematische aanpak voor het voorstellen, evalueren, goedkeuren, implementeren en herzien van veranderingen. (ICH Q10)

Voortdurende verbetering:

Terugkerende activiteit om de capaciteit om aan de eisen te voldoen te vergroten. (ISO 9000:2005)

Controlestrategie:

Een geplande set van controles, afgeleid van de huidige product- en proceskennis, die de procesprestaties en productkwaliteit garandeert. De controles kunnen bestaan uit parameters en attributen met betrekking tot geneeskrachtige stoffen evenals materialen en componenten voor geneeskrachtige producten, bedrijfsomstandigheden van de faciliteiten en apparatuur, controles tijdens het proces, specificaties van het eindproduct, en de bijbehorende methoden en frequentie van monitoring en controle. (ICH Q10)

Correctieve maatregelen:

Maatregelen om de oorzaak van een geconstateerde non-conformiteit of andere ongewenste situatie weg te nemen. OPMERKING: Correctieve maatregelen worden genomen om herhaling te voorkomen, terwijl preventieve maatregelen worden genomen om voorvallen te voorkomen. (ISO 9000:2005)

Design space:

De multidimensionale combinatie en interactie van inputvariabelen (bv. materiaalattributen) en procesparameters waarvan is aangetoond dat ze kwaliteitsborging bieden. (ICH Q8)

Katalysator:

Een tool of proces dat voorziet in de middelen om een doelstelling te verwezenlijken. (ICH Q10)

Feedback/feedforward:

Feedback: De aanpassing of controle van een proces of systeem door zijn resultaten of effecten.

Feedforward: De aanpassing of controle van een proces of systeem door de verwachte resultaten of effecten. (Oxford Dictionary of English. Oxford University Press; 2003)

Feedback/feedforward kan technisch worden toegepast in procesbeheerstrategieën en conceptueel in kwaliteitsbeheer. (ICH Q10)

Innovatie:

De invoering van nieuwe technologieën of methodologieën. (ICH Q10)

Kennisbeheer:

Een systematische aanpak voor het verwerven, analyseren, opslaan en verspreiden van informatie over producten, productieprocessen en componenten. (ICH Q10)

Uitbestede activiteiten:

Activiteiten uitgevoerd door een contractant onder een schriftelijke overeenkomst met een opdrachtgever. (ICH Q10)

Prestatie-indicatoren:

Meetbare waarden die worden gebruikt om kwaliteitsdoelstellingen te kwantificeren om de prestaties van een organisatie, proces of systeem weer te geven, in sommige regio's ook bekend als "prestatie metrieken". (ICH Q10)

Farmaceutisch kwaliteitssysteem:

Beheersysteem om een farmaceutisch bedrijf te sturen en te controleren op kwaliteit. (ICH Q10 op basis van ISO 9000:2005)

Preventieve maatregelen:

Maatregelen om de oorzaak van een mogelijke non-conformiteit of andere eventuele ongewenste situatie weg te nemen. OPMERKING: Preventieve maatregelen worden genomen om voorvallen te voorkomen, terwijl correctieve maatregelen worden genomen om herhaling te voorkomen. (ISO 9000:2005)

Productrealisatie:

Verwezenlijking van een product met de kwaliteitskenmerken die geschikt zijn om te voldoen aan de behoeften van patiënten, gezondheidswerkers en wettelijke instanties (met inbegrip van het voldoen aan de vereisten van de vergunning voor het in de handel brengen) en interne klantvereisten. (ICH Q10)

Kwaliteit:

De mate waarin een set van inherente eigenschappen van een product, systeem of proces voldoet aan de eisen. (ICH Q9)

Kwaliteitshandboek:

Document waarin het kwaliteitsbeheersysteem van een organisatie wordt gespecificeerd. (ISO 9000:2005)

Kwaliteitsdoelstellingen:

Een middel om het kwaliteitsbeleid en de strategieën te vertalen in meetbare activiteiten. (ICH Q10)

Kwaliteitsplanning:

Onderdeel van kwaliteitsbeheer gericht op het vaststellen van kwaliteitsdoelstellingen en het specificeren van noodzakelijke operationele processen en gerelateerde middelen om de kwaliteitsdoelstellingen te verwezenlijken. (ISO 9000:2005)

Kwaliteitsbeleid:

Algemene intenties en richting van een organisatie met betrekking tot kwaliteit, zoals formeel uitgedrukt door het senior management. (ISO 9000:2005)

Kwaliteitsrisicobeheer:

Een systematisch proces voor de beoordeling, controle, communicatie en beoordeling van risico's voor de kwaliteit van het geneesmiddel gedurende de gehele levenscyclus van het product. (ICH Q9)

Senior management:

Personen die een bedrijf of site op het hoogste niveau aansturen en controleren met de nodige beleidsuitvoering en de verantwoordelijkheid om middelen binnen het bedrijf of de site te mobiliseren. (ICH Q10 gedeeltelijk op basis van ISO 9000:2005)

Controlestatus:

Een toestand waarin het geheel van controles op consistente wijze de continuïteit van de procesprestaties en de productkwaliteit waarborgt. (ICH Q10)

Bijlage 1

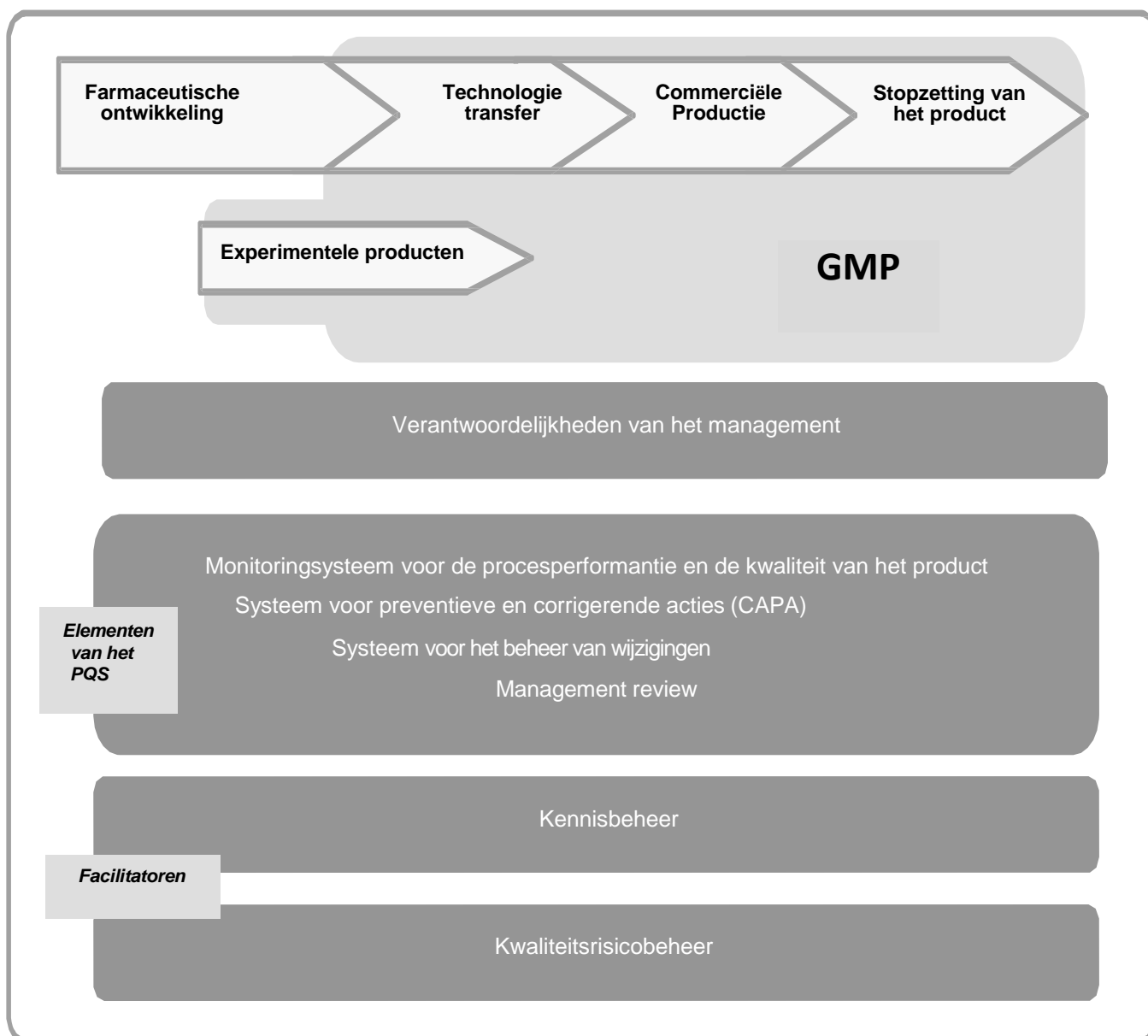
Mogelijk opportuniteiten voor verbeterde wetenschappelijke en op risico's gebaseerde regelgevende benaderingen.*

*Opmerking: Deze bijlage geeft een overzicht van mogelijkheden om de wettelijke benaderingen te verbeteren. Het regelgevingsproces zal per regio worden bepaald.

Scenario	Mogelijkheid
1. De GMP vereisten naleven	Compliance – status quo
2. Aantonen te beschikken over een doeltreffend farmaceutisch kwaliteitssysteem, met inbegrip van een doeltreffend gebruik van de beginselen van kwaliteitsrisicobeheer (bv. ICH Q9 en ICH Q10).	Mogelijkheid om: <ul style="list-style-type: none">• meer gebruik te maken van op risico's gebaseerde benaderingen voor wettelijke inspecties.
3. Inzicht aantonen in de producten en processen, met inbegrip van een doeltreffend gebruik van de beginselen van kwaliteitsrisicobeheer (bv. ICH Q8 en ICH Q9).	Mogelijkheid om: <ul style="list-style-type: none">• de wetenschappelijke beoordeling van de farmaceutische kwaliteit te bevorderen;• innovatieve benaderingen voor procesvalidatie mogelijk te maken;• realtime vrijgavemechanismen op te zetten.
4. Aantonen te beschikken over een doeltreffend farmaceutisch kwaliteitssysteem en inzicht aantonen in producten en processen, met inbegrip van een doeltreffend gebruik van de beginselen van kwaliteitsrisicobeheer (bv. ICH Q8, ICH Q9 en ICH Q10).	Mogelijkheid om: <ul style="list-style-type: none">• meer gebruik te maken van op risico's gebaseerde benaderingen voor wettelijke inspecties;• de wetenschappelijke beoordeling van de farmaceutische kwaliteit te bevorderen;• wetenschappelijke en op risico's gebaseerde veranderingsprocessen na goedkeuring te optimaliseren om de voordelen van innovatie en voortdurende verbetering te maximaliseren;• innovatieve benaderingen voor procesvalidatie mogelijk te maken;• realtime vrijgavemechanismen op te zetten.

Bijlage 2

Diagram van het farmaceutisch-kwaliteitssysteemmodel voor ICH Q10



Dit diagram illustreert de belangrijkste kenmerken van het farmaceutisch-kwaliteitssysteemmodel voor ICH Q10. Het farmaceutische kwaliteitssysteem bestrijkt de volledige levenscyclus van een product, inclusief farmaceutische ontwikkeling, technologieoverdracht, commerciële productie en productbeëindiging, zoals geïllustreerd door het bovenste gedeelte van het diagram. Het farmaceutische kwaliteitssysteem is een aanvulling op de regionale GMP's zoals weergegeven in het diagram. Het diagram illustreert ook dat regionale GMP's van toepassing zijn op de vervaardiging van geneesmiddelen voor klinische studies.

De volgende horizontale balk illustreert het belang van verantwoordelijkheden op het gebied van beheer die in sectie 2 worden toegelicht voor alle fasen van de productlevenscyclus. De volgende horizontale balk geeft een overzicht van de elementen van het farmaceutische kwaliteitssysteem die als belangrijkste pijlers dienen in het kader van het farmaceutisch-kwaliteitssysteemmodel. Deze elementen moeten op de juiste wijze en in verhouding tot elke fase van de levenscyclus worden toegepast, waarbij de mogelijkheden voor voortdurende verbetering worden onderkend.

De onderste set van horizontale balken illustreert de katalysatoren: kennisbeheer en kwaliteitsrisicobeheer, die van toepassing zijn in alle fasen van de levenscyclus. Deze katalysatoren ondersteunen de doelstellingen van het farmaceutische kwaliteitssysteem, met name productrealisatie, het vaststellen en handhaven van een controlestatus en het bevorderen van voortdurende verbetering.