

Hoofdstuk 6: Kwaliteitscontrole

Beginsel

Dit hoofdstuk dient te worden gelezen samen met alle andere relevante hoofdstukken van de GMP gids.

Kwaliteitscontrole heeft betrekking op bemonsteren, specificaties en onderzoek, alsmede op de organisatie, documentatie en vrijgaveprocedures die zekerheid verschaffen dat het noodzakelijke en relevante onderzoek wordt verricht en dat de materialen niet voor gebruik, of producten niet voor verkoop of aflevering worden vrijgegeven, vooraleer hun kwaliteit als voldoende is beoordeeld. Kwaliteitscontrole beperkt zich niet tot laboratoriumactiviteiten, maar dient te worden betrokken bij alle beslissingen die de kwaliteit van het product betreffen. De onafhankelijkheid van kwaliteitscontrole van productie wordt van fundamenteel belang geacht voor het bevredigend functioneren van kwaliteitscontrole.

Algemeen

- 6.1** Elke houder van een fabricagevergunning dient te beschikken over een afdeling kwaliteitscontrole. Deze afdeling dient onafhankelijk te zijn van andere afdelingen, en onder het gezag te vallen van een persoon met geschikte kwalificaties en ervaring en, die één of meer controlelaboratoria tot zijn beschikking heeft. Er dienen voldoende voorzieningen beschikbaar te zijn om een doeltreffende en betrouwbare uitvoering van alle regelingen van kwaliteitscontrole te waarborgen.
- 6.2** De voornaamste taken van het hoofd kwaliteitscontrole zijn samengevat in hoofdstuk 2. De afdeling kwaliteitscontrole als geheel heeft nog andere taken, zoals het vaststellen, valideren en uitvoeren van alle kwaliteitscontroleprocedures, het houden van toezicht op de controle van de referentie- en of retentiemonsters van materialen en producten in voorkomend geval, het verzekeren van de juiste etikettering van containers met materialen en producten, te zorgen voor de controle op de stabiliteit van de producten, het deelnemen aan het onderzoeken van klachten met betrekking tot de kwaliteit van het product, enz. Al deze handelingen dienen te worden uitgevoerd volgens schriftelijk vastgelegde procedures en waar nodig te worden geprotocolleerd.
- 6.3** De beoordeling van het eindproduct dient alle relevante factoren te omvatten, waarbij inbegrepen de productieomstandigheden, de resultaten van in-proces onderzoek, het beoordelen van de fabricagedocumentatie (inclusief van verpakking), het voldoen aan de specificaties voor het eindproduct en onderzoek van het gerede product in de eindverpakking.
- 6.4** Kwaliteitscontrolepersoneel dient waar nodig toegang te hebben tot productiezones voor bemonstering en onderzoek.

Goede laboratoriumpraktijken bij kwaliteitscontrole

- 6.5** Ruimten en apparatuur van controlelaboratoria dienen te voldoen aan de algemene en speciale eisen voor kwaliteitscontrole-ruimten zoals vermeld in hoofdstuk 3. Laboratoriumapparatuur dient niet stelselmatig te worden verplaatst tussen zones met een hoog risico om onbedoelde kruiscontaminatie te vermijden. In het bijzonder dient het microbiologisch laboratorium zodanig ingericht te worden dat het risico op kruiscontaminatie

tot een minimum wordt beperkt.

- 6.6** Het personeel, de lokalen en de apparatuur in de laboratoria dienen geschikt te zijn voor taken die voortvloeien uit de aard en de omvang van de productiewerkzaamheden. Het gebruik van externe laboratoria kan volgens de in hoofdstuk 7, Contractanalyse, vermelde uitgangspunten om bijzondere redenen worden toegestaan, in welk geval dit in de kwaliteitscontroleprotocollen dient te worden vermeld.

Documentatie

- 6.7** Laboratoriumdocumentatie dient in overeenstemming te zijn met de in hoofdstuk 4 gegeven uitgangspunten. Een belangrijk deel van deze documentatie heeft betrekking op kwaliteitscontrole en de volgende gegevens dienen de kwaliteitscontroleafdeling direct ter beschikking te staan:

- i. specificaties;
- ii. procedures die de bemonstering, uitvoering van tests en protocollering (met inbegrip van de werkbladen en/of laboratoriumnotitieboeken), registratie en controle beschrijven;
- iii. procedures voor en protocollen van het kalibreren/kwalificeren van instrumenten en het onderhoud van apparatuur;
- iv. een procedure voor het onderzoek van resultaten die niet aan de specificatie voldoen en niet aan de verwachte trend voldoen;
- v. analyserapporten en/of -certificaten;
- vi. gegevens over omgevingsmonitoring (lucht, water en andere nutsvoorzieningen), waar nodig;
- vii. waar van toepassing, validatieprotocollen van testmethoden.

- 6.8** Alle kwaliteitscontroledocumentatie die betrekking heeft op een lotdossier dient te worden bewaard in overeenstemming met de beginselen zoals vermeld in hoofdstuk 4 inzake het bewaren van lotdocumentatie,.

- 6.9** Sommige soorten gegevens (bijv. testresultaten, opbrengsten of omgevingscontroles) dienen zodanig te worden vastgelegd dat trendanalyse mogelijk wordt gemaakt. Aan alle afwijkende gegevens of gegevens die niet aan de specificaties voldoen dient gevolg te worden gegeven en dienen aan onderzoeken te worden onderworpen.

- 6.10** Behalve de informatie die deel uitmaakt van de lotdocumentatie dienen ook andere ruwe gegevens zoals laboratoriumnotitieboekjes en/of laboratoriumprotocollen te worden bewaard en dadelijk beschikbaar te zijn.

Bemonstering

- 6.11** De bemonstering dient te worden gedaan en geprotocolleerd volgens goedgekeurde schriftelijke procedures, waarin wordt omschreven:

- i. de bemonsteringsmethode;

- ii. de te gebruiken apparatuur;
- iii. de grootte van het te nemen monster;
- iv. voorschriften voor de eventuele vereiste onderverdeling van het monster;
- v. de soort en de aard van de te gebruiken houder van het monster ;
- vi. de identificatie van de bemonsterde containers;
- vii. eventueel in acht te nemen bijzondere voorzorgsmaatregelen, in het bijzonder met betrekking tot het nemen van monsters van steriele of schadelijke materialen;
- viii. de opslagomstandigheden;
- ix. voorschriften voor het schoonmaken en de opslag van bemonsteringsapparatuur.

6.12 Monsters dienen representatief te zijn voor de partij van materialen of producten waarvan deze zijn genomen. Andere monsters kunnen ook worden genomen ter controle van het meest kritische gedeelte van een proces (bijv. het begin of eind van een proces). Het gebruikte bemonsteringsplan dient naar behoren te worden gemotiveerd en gebaseerd zijn op een benadering inzake risicobeheer.

6.13 Houders voor monsters dienen te zijn voorzien van een etiket met de vermelding van de inhoud, het lotnummer, de datum van bemonstering en de containers waaruit de monsters genomen werden. De houders voor monsters dienen op zodanige wijze te worden beheerd dat het risico op verwisseling tot een minimum is beperkt en om de monsters te beschermen tegen ongunstige opslagomstandigheden.

6.14 aanvullende richtsnoeren over referentie- en retentiemonsters zijn gegeven in bijlage 19.

Tests/onderzoek

6.15 Test/analysemethoden dienen te worden gevalideerd. Een laboratorium dat gebruik maakt van een testmethode waarvan zij niet de initiële validatie uitvoerde, dient de geschiktheid van de testmethode te verifiëren. Alle in de vergunning voor het in de handel brengen of het technisch dossier omschreven onderzoekwerkzaamheden dienen volgens goedgekeurde methoden te worden uitgevoerd.

6.16 De verkregen resultaten dienen te worden vastgelegd. Resultaten van parameters, geïdentificeerd als kwaliteits- of kritische kenmerken, dienen te worden gecontroleerd en de trend ervan gevolgd te worden en gecontroleerd om er zeker van te zijn dat ze met elkaar in overeenstemming zijn. Alle berekeningen dienen kritisch te worden onderzocht.

6.17 De uitgevoerde tests/onderzoeken dienen te worden geprotocolleerd en de protocollen dienen ten minste de volgende gegevens te omvatten:

- i. De benaming van het materiaal of product en, waar van toepassing, de toedieningsvorm.
- ii. Het lotnummer en, waar van toepassing, de fabrikant en/of de leverancier;
- iii. verwijzingen naar de relevante specificaties en test/onderzoeksprocedures;
- iv. de resultaten van het onderzoek, waarbij inbegrepen opmerkingen en berekeningen , alsmede eventuele analysecertificaten;
- v. onderzoekdata;

- vi. initialen van de personen die het onderzoek hebben verricht;
- vii. initialen van de personen die de onderzoeken en de berekeningen hebben gecontroleerd, waar zulks van toepassing is;
- viii. een duidelijke verklaring van goedkeuring of afkeuring (of andere beslissing betreffende de status), alsmede de datum en de handtekening van de daartoe aangewezen bevoegde persoon;
- ix. een verwijzing naar de gebruikte apparatuur.

6.18 Alle in-proces controles, met inbegrip van die welke door het productiepersoneel in de productieruimten worden verricht, dienen te worden uitgevoerd volgens door de afdeling kwaliteitscontrole goedgekeurde methoden en de resultaten dienen te worden geprotocolleerd.

6.19 Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan de kwaliteit van laboratoriumreagentia, de oplossingen, het glaswerk, de referentiestandaarden en voedingsbodems. Deze dienen te worden bereid en gecontroleerd volgens schriftelijk vastgelegde procedures. Het niveau van de controles dient in verhouding te staan tot het gebruik ervan en de voor handen zijnde stabiliteitsgegevens.

6.20 Referentiestandaarden dienen geschikt te zijn voor het beoogde doel. Hun kwalificatie en certificatie dienen duidelijk te worden vermeld en gedocumenteerd. Waar gestandaardiseerde referentienormen uit officieel erkende bron voorhanden zijn, dienen deze bij voorkeur te worden gebruikt als primaire referentiestandaarden, tenzij afwijkingen hiervan volledig gerechtvaardigd zijn (het gebruik van secundaire standaarden is toegestaan als deze aantoonbaar kunnen worden herleid naar de primaire standaarden en als dit is aangetoond en gedocumenteerd). Deze gestandaardiseerde materialen dienen te worden gebruikt voor de doelen zoals beschreven in de desbetreffende monografie, tenzij anders is toegestaan door de nationale competente autoriteit.

6.21 Reagentia, oplossingen, referentiestandaarden en voedingsbodems van laboratoria dienen te worden gemarkeerd met de datum van bereiding en opening en de handtekening van de persoon die ze heeft bereid. De vervaldatum van de reagentia en voedingsbodems dienen op het etiket te worden aangebracht, alsmede bijzondere opslagomstandigheden. Daarnaast dienen voor titreeroplossingen de laatste steldatum en de laatste gemeten titer te worden aangegeven.

6.22 Waar nodig dient de ontvangstdatum van alle voor onderzoek gebruikte stoffen (bijv. reagentia, oplossingen en referentiestandaarden) te worden aangegeven op de container. Voorschriften voor gebruik en opslag dienen te worden gevolgd. In bepaalde gevallen kan het nodig zijn bij ontvangst of vóór gebruik een identificatie- en of ander onderzoek van reagentiamateriaal te verrichten.

6.23 Voedingsbodems dienen te worden bereid in overeenstemming met de voorschriften van de fabrikant van het medium, tenzij afwijking hiervan wetenschappelijk gerechtvaardigd is. De performantie van alle voedingsbodems dient vóór gebruik te worden gecontroleerd.

6.24 Gebruikte microbiologische media en stammen dienen te worden gedecontamineerd volgens een standaardprocedure en op zodanige wijze te worden verwijderd dat kruisbesmetting en het achterblijven van residuen wordt voorkomen. De houdbaarheidstermijn van microbiologische media dient te worden vastgelegd, gedocumenteerd en wetenschappelijk te

worden onderbouwd.

6.25 Dieren die worden gebruikt voor het onderzoek van bestanddelen, materialen of producten, dienen, waar zulks van toepassing is, vóór gebruik in quarantaine te worden gehouden. Zij dienen zodanig te worden gehouden en gecontroleerd, dat hun geschiktheid voor het beoogde doel verzekerd is. Zij dienen te worden gekenmerkt en afdoende protocollen dienen te worden bijgehouden, waaruit de voorgeschiedenis van hun gebruik blijkt.

Lopende stabiliteitsprogramma

6.26 Na het in de handel brengen, dient de stabiliteit van het geneesmiddel te worden gecontroleerd volgens een passend en continu programma dat het mogelijk maakt om problemen met de stabiliteit te detecteren (bijv. veranderingen in niveaus van onzuiverheden of het oplosbaarheidsprofiel) geassocieerd met de formulering van de in de handel gebrachte verpakking.

6.27 Het doel van het lopende stabiliteitsprogramma is om het product te monitoren tijdens zijn houdbaarheidsperiode en om vast te stellen of het product voldoet en kan worden verwacht te blijven voldoen aan de specificaties onder de op het etiket vermelde bewaarvoorwaarden.

6.28 Dit geldt hoofdzakelijk voor het geneesmiddel in de verpakking waarin het wordt verkocht, maar er dient ook aandacht te worden besteed aan de opname van bulkproducten in het programma. Bijvoorbeeld, wanneer een bulkproduct gedurende lange tijd wordt opgeslagen vooraleer te worden verpakt en/of van een fabricagesite naar een verpakkingssite wordt vervoerd, dient de impact op de stabiliteit van het verpakte product te worden geëvalueerd en bestudeerd onder ambiënte omgevingsomstandigheden. Daarnaast dient er aandacht te worden besteed aan tussenproducten die gedurende langere tijd worden opgeslagen en gebruikt. Stabiliteitsstudies op gereconstitueerde producten dienen te worden uitgevoerd tijdens de productontwikkeling en hoeven niet doorlopend te worden gecontroleerd. Echter, indien nodig kan de stabiliteit van het gereconstitueerde product ook worden gemonitord.

6.29 Het lopende stabiliteitsprogramma dient te worden beschreven in een schriftelijk protocol volgens de algemene regels van hoofdstuk 4 en de resultaten dienen te worden geformaliseerd in een verslag. De apparatuur die wordt gebruikt voor het lopende stabiliteitsprogramma (onder andere de stabiliteitskamers) dient te worden gekwalificeerd en onderhouden volgens de algemene regels van hoofdstuk 3 en bijlage 15.

6.30 Het protocol tot vaststelling van het stabiliteitsprogramma dient van toepassing te zijn gedurende de gehele geldigheidsperiode van het product en dient onder meer, maar niet uitsluitend, de volgende parameters te omvatten:

- i. het aantal loten per sterkte en de verschillende batchgrootten, indien van toepassing;
- ii. relevante fysische, chemische, microbiologische en biologische testmethoden;
- iii. aanvaardingscriteria;
- iv. verwijzing naar de testmethoden;
- v. beschrijving van het sluitsysteem of de sluitsystemen van de containers;
- vi. testintervallen (tijdstippen);
- vii. beschrijving van de opslagomstandigheden (de gestandaardiseerde ICH/VICH-

voorwaarden voor lange termijn studies dienen te worden gebruikt in overeenstemming met het etiket op het product);

viii. andere relevante parameters die specifiek zijn voor het geneesmiddel.

- 6.31** Het protocol voor het lopende stabiliteitsprogramma kan verschillen van de initiële lange termijnstabiliteitsstudie zoals ingediend in het dossier voor de vergunning voor het in de handel brengen, mits dit is gerechtvaardigd en gedocumenteerd in het protocol (bijvoorbeeld de testfrequentie of wanneer de ICH/VICH-aanbevelingen worden geactualiseerd).
- 6.32** Het aantal loten en de testfrequentie dient te zorgen voor een voldoende aantal gegevens om trendanalyse mogelijk te maken. Tenzij anderszins gerechtvaardigd, dient ten minste één lot per jaar van een gefabriceerd product van iedere dosering en, indien relevant, van ieder primair verpakkingstype in het stabiliteitsprogramma te worden opgenomen (tenzij gedurende dat jaar geen loten zijn geproduceerd). Voor producten waarvan doorlopende stabiliteitsmonitoring normaliter het gebruik van dieren vereist, en waarvoor geen passende, alternatieve en gevalideerde technieken voorhanden zijn, kan bij het bepalen de testfrequentie rekening worden gehouden met een baten-risico analyse. Het principe van bracketing- en matrixing kan worden toegepast indien dit wetenschappelijk wordt onderbouwd in het protocol.
- 6.33** In bepaalde omstandigheden dienen aanvullende loten in het lopende stabiliteitsprogramma op te worden genomen. Zo dient er bijvoorbeeld een doorlopend stabiliteitsonderzoek te worden uitgevoerd na iedere significante wijziging of aanzienlijke afwijking van het fabricage- of verpakingsproces. Alle nabewerkings-, herverwerkings- of terugwinningsactiviteiten dienen eveneens aanmerking te worden genomen.
- 6.34** De resultaten van de doorlopende stabiliteitsonderzoeken dienen moeten beschikbaar te worden gesteld aan sleutelpersonen en in het bijzonder aan de bevoegde perso(o)n(en). Indien doorlopende stabiliteitsonderzoeken worden uitgevoerd op een andere plaats dan de plaats van fabricage van het bulk- of eindproduct, dient er een schriftelijke overeenkomst tussen de betrokken partijen te zijn. De resultaten van de doorlopende stabiliteitsonderzoeken dienen op de fabricageplaats beschikbaar te zijn voor nazicht door de bevoegde autoriteit.
- 6.35** Gegevens die niet aan de specificatie voldoen of significante atypische trends, dienen te worden onderzocht. Elk bevestigd resultaat buiten specificatie, of significante negatieve trend die betrekking heeft op de op de markt gebrachte loten, dient te worden gemeld bij de toepasselijke bevoegde autoriteiten. De mogelijke impact op de op de markt zijnde loten dient te worden onderzocht in overeenstemming met hoofdstuk 8 van de GMP gids en in overleg met de toepasselijke bevoegde autoriteiten.
- 6.36** Er dient een overzicht te worden opgesteld en te worden bijgehouden van alle verkregen gegevens, met inbegrip van alle voorlopige conclusies over het programma. Dit overzicht dient periodiek te worden herzien.

Technische overdracht van onderzoeks-/testmethoden

- 6.37** Voorafgaand aan de overdracht van een testmethode, dient de overdragende site na te gaan of de onderzoeksmethode(n) met de in de vergunning voor het in de handel brengen beschreven methoden of het relevante technisch dossier overeenkomen. De oorspronkelijke

validatie van de (het) onderzoek(en) dien(t)(e)(n) te worden herzien om ervoor te zorgen dat deze in overeenstemming is (zijn) met de huidige ICH/VICH-vereisten. Er dient een kloofanalyse te worden uitgevoerd en gedocumenteerd om eventuele bijkomende validaties te identificeren die dienen te worden uitgevoerd, vóór het de aanvang van het technisch overdracht proces.

6.38 De overdracht van onderzoeksmethoden van het ene laboratorium (het overdragende laboratorium) naar het andere laboratorium (ontvangende laboratorium) dient in een gedetailleerd protocol te zijn beschreven.

6.39 Het overdrachtsprotocol dient onder meer de volgende parameters omvatten:

- i. aanduiding van de uit te voeren onderzoeken en toepasselijke onderzoeksmethode(n) die worden overgedragen;
- ii. aanduiding van de bijkomende opleidingsvereisten;
- iii. aanduiding van te onderzoeken standaarden en monsters;
- iv. aanduiding van eventuele bijzondere transport- en bewaarcondities van onderzoeks-elementen;
- v. de aanvaardingscriteria, die gebaseerd dienen te zijn op de actuele validatiestudie van de methodologie en in overeenstemming met de ICH/VICH-vereisten.

6.40 Afwijkingen van het protocol dienen moeten te worden onderzocht vóór het afsluiten van het technische overdracht-proces. In het verslag van de technische overdracht dienen de vergelijkende resultaten van het proces te worden gedocumenteerd en dient, indien van toepassing, te worden geïdentificeerd op welke gebieden nadere hervalidatie van de onderzoeksmethode nodig is.

6.41 Waar van toepassing, dient er voor de overdracht van speciale onderzoeksmethoden rekening te worden gehouden met specifieke vereisten, zoals beschreven in andere Europese richtsnoeren (bijv. nabij-infraroodspectroscopie).