

---

**DEEL III:**

**ICH-richtsnoer Q9 inzake kwaliteitsrisicobeheer**

---

## Inhoudstafel

<b>1. Inleiding</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Toepassingsgebied</b> .....	<b>4</b>
<b>3. Beginselen van kwaliteitsrisicobeheer</b> .....	<b>4</b>
<b>4. Algemeen kwaliteitsrisicobeheerproces</b> .....	<b>4</b>
4.1. Verantwoordelijkheden .....	5
4.2. Een kwaliteitsrisicobeheerproces initiëren .....	5
4.3. Risicobeoordeling .....	5
4.4. Risicobeheersing .....	6
4.5. Risicocommunicatie .....	7
4.6. Risicoherziening .....	7
<b>5. Risicobeheermethodologie</b> .....	<b>7</b>
<b>6. Integratie van kwaliteitsrisicobeheer in industriële en regelgevende activiteiten</b> .....	<b>8</b>
<b>7. Definities</b> .....	<b>9</b>
<b>8. Referenties</b> .....	<b>10</b>
<b>Bijlage I: risicobeheermethoden en -instrumenten</b> .....	<b>12</b>
I.1 Basismethoden voor vereenvoudiging van het risicobeheer .....	12
I.2 Storing en effectenanalyse ( <i>Failure Mode Effects Analysis</i> , FMEA) .....	12
I.3 <i>Failure Mode, Effects and Criticality Analysis</i> (FMECA) .....	12
I.4 <i>Fault Tree Analysis</i> (FTA) .....	12
I.5 <i>Hazard Analysis and Critical Control Points</i> (HACCP) .....	13
I.6 Risicobeoordeling (HAZOP-studies; <i>Hazard Operability Analysis</i> ) .....	13
I.7 <i>Preliminary Hazard Analysis</i> (PHA) .....	14
I.8 Rangschikking en filtering van risico's .....	14
I.9 Ondersteunende statistische instrumenten .....	15
<b>Bijlage II: Potentiële toepassingen voor kwaliteitsrisicobeheer</b> .....	<b>16</b>
II.1 Kwaliteitsrisicobeheer als onderdeel van geïntegreerd kwaliteitsbeheer .....	16
II.2 Kwaliteitsrisicobeheer als onderdeel van regelgevende activiteiten .....	17
II.3 Kwaliteitsrisicobeheer als onderdeel van ontwikkeling .....	17
II.4 Kwaliteitsrisicobeheer voor gebouwen, apparatuur en nutsvoorzieningen .....	18
II.5 Kwaliteitsrisicobeheer als onderdeel van materiaalbeheer .....	19
II.6 Kwaliteitsrisicobeheer als onderdeel van productie .....	19
II.7 Kwaliteitsrisicobeheer als onderdeel van controle op laboratoria en stabiliteitsstudies ..	20
II.8 Kwaliteitsrisicobeheer als onderdeel van verpakking en etikettering .....	20

## 1. Inleiding

De beginselen van risicobeheer worden op doeltreffende wijze toegepast in veel sectoren van het bedrijfsleven en de overheid, waaronder financiën, verzekeringen, veiligheid op het werk, volksgezondheid, geneesmiddelenbewaking en door agentschappen die deze sectoren reguleren. Hoewel er vandaag de dag enkele voorbeelden zijn van het gebruik van kwaliteitsrisicobeheer in de farmaceutische industrie, zijn deze beperkt en geven ze niet ten volle de bijdrage weer die risicobeheer kan bieden. Daarenboven wordt het belang van kwaliteitssystemen erkend in de farmaceutische industrie en wordt het steeds duidelijker dat kwaliteitsrisicobeheer een waardevol onderdeel is van een doeltreffend kwaliteitssysteem.

Het wordt algemeen begrepen dat *risico* wordt gedefinieerd als de combinatie van de waarschijnlijkheid dat *schade* zich voordoet en de *ernst* van die schade. Het is echter moeilijk om tot een gedeeld begrip van de toepassing van risicobeheer te komen onder de verschillende *belanghebbenden*, omdat elke belanghebbende een eigen kijk kan hebben op potentiële schade, en aan elke schade een andere waarschijnlijkheid en een verschillende ernst zou kunnen toekennen. Wat geneesmiddelen betreft, dient de bescherming van de patiënt door het beheer van het risico voor de kwaliteit van het allergrootste belang te worden geacht, ook al zijn er diverse belanghebbenden, waaronder patiënten en artsen, alsook de overheid en het bedrijfsleven.

De fabricage en het gebruik van een geneesmiddel, met inbegrip van de bestanddelen ervan, brengen noodzakelijkerwijs een zeker risico met zich mee. Het risico voor de kwaliteit ervan is slechts één onderdeel van het totale risico.

Het is belangrijk te begrijpen dat de *productkwaliteit* gedurende de gehele *levenscyclus van het product* op een zodanig peil dient gehouden te worden dat de eigenschappen die belangrijk zijn voor de kwaliteit van het geneesmiddel consistent blijven met deze welke in de klinische studies werden gebruikt. Een doeltreffende aanpak voor kwaliteitsrisicobeheer kan de hoge kwaliteit van het geneesmiddel voor de patiënt verder waarborgen door een proactief middel te bieden om potentiële kwaliteitsproblemen tijdens de ontwikkeling en fabricage te identificeren en te beheersen. Daarenboven kan het gebruik van kwaliteitsrisicobeheer de besluitvorming verbeteren als er zich een kwaliteitsprobleem voordoet. Doeltreffend kwaliteitsrisicobeheer kan betere en beter geïnformeerde beslissingen bevorderen, kan regelgevende instanties meer zekerheid bieden over het vermogen van een bedrijf om met potentiële risico's om te gaan en kan een gunstige invloed hebben op de omvang en het niveau van het directe toezicht door regelgevende instanties.

Het doel van dit document is het bieden van een systematische aanpak van kwaliteitsrisicobeheer. Het dient als een basis- of brondocument dat onafhankelijk is van andere ICH-kwaliteitsdocumenten en toch deze ondersteunt, en vormt een aanvulling op bestaande kwaliteitspraktijken, -vereisten, -normen en -richtsnoeren binnen de farmaceutische industrie en de regelgeving. Het voorziet met name in richtsnoeren inzake de beginselen ervan en in een aantal instrumenten voor kwaliteitsrisicobeheer die effectievere en consistentere op risico's gebaseerde beslissingen mogelijk kunnen maken, zowel door de regelgevende instanties als door de industrie, met betrekking tot de kwaliteit van actieve bestanddelen en geneesmiddelen gedurende de gehele levenscyclus van het product. Het is niet de bedoeling dat er nieuwe verwachtingen worden gewekt die verder gaan dan de huidige wettelijke vereisten.

Het is niet altijd passend of noodzakelijk om een formeel risicobeheerproces toe te passen (met erkende instrumenten en/of interne procedures, zoals standard operating procedures). Ook het gebruik van informele risicobeheerprocessen (met empirische instrumenten en/of interne procedures) kan als aanvaardbaar worden beschouwd.

Een passend gebruik van kwaliteitsrisicobeheer kan de verplichting van de sector om aan de regelgevingseisen te voldoen vergemakkelijken, maar ontslaat haar er niet van en vervangt de passende communicatie tussen de sector en de regelgevende instanties niet.

## 2. Toepassingsgebied

Dit richtsnoer geeft de beginselen weer van kwaliteitsrisicobeheer en geeft voorbeelden van instrumenten voor kwaliteitsrisicobeheer die kunnen worden toegepast op verschillende aspecten van farmaceutische kwaliteit. Deze aspecten omvatten de ontwikkeling, de fabricage, de distributie en de inspectie- en indienings-/evaluatieprocedures gedurende de hele levenscyclus van actieve bestanddelen, geneesmiddelen, biologische en biotechnologische producten (met inbegrip van het gebruik van grondstoffen, oplosmiddelen, hulpstoffen, verpakkings- en etiketteringsmaterialen in geneesmiddelen, biologische en biotechnologische producten).

## 3. Beginselen van kwaliteitsrisicobeheer

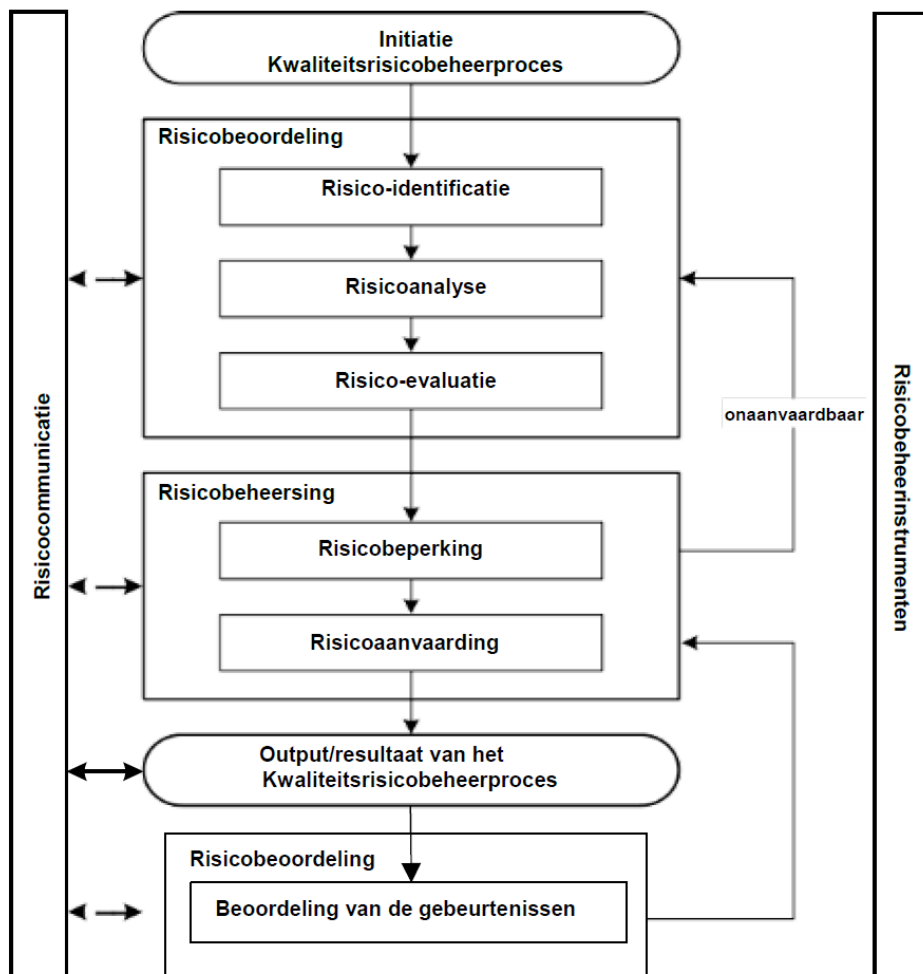
Twee basisbeginselen van kwaliteitsrisicobeheer zijn:

- de beoordeling van het risico voor de kwaliteit dient gebaseerd te zijn op wetenschappelijke kennis en uiteindelijk verband houden met de bescherming van de patiënt; en
- de mate van inspanning, vormelijkheid en documentatie van het kwaliteitsrisicobeheerproces dienen in verhouding te staan tot het risiconiveau.

## 4. Algemeen kwaliteitsrisicobeheerproces

Kwaliteitsrisicobeheer is een systematisch proces voor de beoordeling, controle, communicatie en herziening van risico's voor de kwaliteit van het geneesmiddel gedurende de gehele levenscyclus van het product. Een model voor kwaliteitsrisicobeheer is schematisch weergegeven (afbeelding 1). Er kunnen ook andere modellen worden gebruikt. Het belang van elke component van het kader kan van geval tot geval verschillen, maar in een robuust proces zullen alle elementen in overweging worden genomen op een niveau van detail dat in verhouding staat tot het specifieke risico.

**Afbeelding 1.** Overzicht van een klassiek kwaliteitsrisicobeheerproces



Beslissingsknooppunten worden in bovenstaand diagram niet getoond omdat beslissingen op elk moment in het proces kunnen plaatsvinden. Deze beslissingen zouden een terugkeer naar de vorige stap kunnen inhouden om meer informatie te zoeken, de risicomodellen aan te passen of zelfs het risicobeheerproces te beëindigen dat gebaseerd is op informatie die een dergelijke beslissing ondersteunt. Opmerking: "onaanvaardbaar" in de flowchart verwijst niet alleen naar statutaire, wetgevende of regelgevende voorschriften, maar ook naar de noodzaak om het risicobeoordelingsproces te herzien.

#### **4.1. Verantwoordelijkheden**

Kwaliteitsrisicobeheeractiviteiten worden gewoonlijk, maar niet altijd, uitgevoerd door interdisciplinaire teams. Wanneer teams worden samengesteld, dienen deze te bestaan uit deskundigen uit de desbetreffende gebieden (bv. kwaliteit, bedrijfsontwikkeling, engineering, regelgevingszaken, productieactiviteiten, verkoop en marketing, juridische, statistische en klinische) in aanvulling op personen die deskundig zijn op het gebied van het kwaliteitsrisicobeheerproces.

Besluitvormers dienen:

- de verantwoordelijkheid op zich te nemen voor de coördinatie van het kwaliteitsrisicobeheer tussen de verschillende functies en afdelingen van hun organisatie; en
- ervoor te zorgen dat een kwaliteitsrisicobeheersproces wordt gedefinieerd, ingezet en herzien en dat de nodige middelen beschikbaar zijn.

#### **4.2. Een kwaliteitsrisicobeheerproces initiëren**

Kwaliteitsrisicobeheer dient systematische processen te omvatten die gericht zijn op de coördinatie, bevordering en verbetering van wetenschappelijk onderbouwde besluitvorming met betrekking tot risico's. Mogelijke stappen voor het initiëren en plannen van een kwaliteitsrisicobeheerproces zijn onder meer

- de vaststelling van het probleem en/of het risicovraagstuk, met inbegrip van relevante aannamen voor het identificeren van de mogelijkheid op risico's;
- de verzameling van achtergrondinformatie en/of gegevens over het mogelijke gevaar, de potentiële schade of het potentiële effect op de gezondheid van de mens die relevant zijn voor de risicobeoordeling;
- de aanwijzing van een leider en de toewijzing van de nodige middelen;
- het bepalen van een tijdlijn, de af te leveren resultaten en het gepaste niveau van besluitvorming voor het risicobeheerproces.

#### **4.3. Risicobeoordeling**

Risicobeoordeling bestaat uit het identificeren van gevaren en de analyse en evaluatie van de risico's gerelateerd aan de blootstelling aan deze gevaren (zoals hieronder beschreven). Kwaliteitsrisicobeoordelingen beginnen met een goed gedefinieerde beschrijving van het probleem of het risicovraagstuk. Wanneer het betreffende risico goed gedefinieerd is, zullen een geschikt instrument voor risicobeheer (zie voorbeelden in sectie 5) en de benodigde soorten informatie om een oplossing te vinden voor het risicovraagstuk duidelijker herkenbaar zijn. Om duidelijk het (de) risico('s) voor risicobeoordelingsdoeleinden te bepalen komen de volgende drie fundamentele vragen vaak van pas:

1. Welke problemen kunnen er zich stellen?
2. Wat is de waarschijnlijkheid dat deze problemen zich voordoen?
3. Wat zijn de gevolgen (ernst)?

**Risico-identificatie** is een systematisch gebruik van informatie om gevaren te identificeren die verwijzen naar het risicovraagstuk of de probleembeschrijving. De informatie kan historische gegevens, theoretische analyses, geïnformeerde opinies en de bezorgdheden van belanghebbenden omvatten. Risico-identificatie richt zich op de vraag "Wat kan er misgaan?", inclusief het identificeren van de mogelijke gevolgen. Dit vormt de basis voor verdere stappen in het kwaliteitsrisicobeheerproces.

**Risicoanalyse** is het inschatten van het risico dat verbonden is aan de geïdentificeerde gevaren. Het is het kwalitatieve of kwantitatieve proces waarbij de kans op schade en de ernst van de schade aan elkaar worden gekoppeld. Bij sommige risicobeheerinstrumenten speelt ook het vermogen om de schade te detecteren (detecteerbaarheid) een rol bij de inschatting van het risico.

Bij de **risico-evaluatie** wordt het geïdentificeerde en geanalyseerde risico vergeleken met bepaalde risicocriteria. Bij risico-evaluaties wordt gekeken naar de bewijskracht voor alle drie de fundamentele vragen.

Voor een effectieve risicobeoordeling is de robuustheid van de dataset van belang, omdat deze bepalend is voor de kwaliteit van de output. Veelzeggende aannamen en redelijke bronnen van onzekerheid zullen het vertrouwen in deze output vergroten en/of de beperkingen ervan helpen vaststellen. Onzekerheid is te wijten aan de combinatie van onvolledige kennis over een proces en de verwachte of onverwachte variabiliteit ervan. Typische bronnen van onzekerheid zijn onder meer hiaten in de kennis van farmaceutische wetenschap en procesbegrip, bronnen van schade (bv. manieren van falen van een proces, bronnen van variabiliteit), alsook de waarschijnlijkheid van de detectie van problemen.

De output van een risicobeoordeling is een kwantitatieve schatting van het risico of een kwalitatieve beschrijving van de mate van het risico. Wanneer risico kwantitatief wordt uitgedrukt, wordt een numerieke waarschijnlijkheid gebruikt. Als alternatief kan het risico worden uitgedrukt met behulp van kwalitatieve descriptoren zoals "hoog", "gemiddeld" of "laag", die zo gedetailleerd mogelijk dienen te worden gedefinieerd. Soms wordt een "risicoscore" gebruikt om descriptoren in de risicorangschikking nader te definiëren.

Bij kwantitatieve risicobeoordelingen geeft een risico-inschatting de waarschijnlijkheid van een specifiek gevolg weer binnen een reeks risico-genererende omstandigheden. Kwantitatieve risico-inschatting is dus nuttig voor één bepaald gevolg tegelijk. Sommige risicobeheerinstrumenten gebruiken een relatieve risicomaatstaf om meerdere niveaus van ernst en waarschijnlijkheid te combineren in een totale schatting van het relatieve risico. Bij de tussenstappen binnen een scoringsproces kan soms gebruik worden gemaakt van kwantitatieve risico-inschattingen.

#### **4.4. Risicobeheersing**

**Risicobeheersing** omvat het nemen van beslissingen om risico's te beperken en/of te aanvaarden. Het doel van risicobeheersing is het risico tot een aanvaardbaar niveau terug te brengen. De mate van de inspanning die voor risicobeheersing wordt gebruikt, dient in verhouding te staan tot de ernst van het risico. Besluitvormers kunnen verschillende processen gebruiken, met inbegrip van een kosten-batenanalyse, om inzicht te krijgen in het optimale niveau van risicobeheersing.

Bij de beheersing van de risico's kunnen de volgende vragen centraal staan:

- Is het risico hoger dan een aanvaardbaar niveau?
- Wat kan er worden gedaan om risico's te beperken of elimineren?
- Wat is de juiste balans tussen baten, risico's en middelen?
- Ontstaan er nieuwe risico's als gevolg van het beheersen van de geïdentificeerde risico's?

**Risicobeperking** richt zich op processen om kwaliteitsrisico's te beperken of te vermijden wanneer deze een bepaald (aanvaardbaar) niveau overschrijden (zie afb. 1). Risicobeperking kan maatregelen omvatten om de ernst en de waarschijnlijkheid van schade te beperken. Processen die de detecteerbaarheid van gevaren en kwaliteitsrisico's verbeteren, kunnen ook worden gebruikt als onderdeel van een risicobeheersingsstrategie. De toepassing van risicobeperkende maatregelen kan nieuwe risico's in het systeem introduceren of het belang van andere bestaande risico's vergroten. Daarom kan het passend zijn de risicobeoordeling opnieuw te bekijken om na de uitvoering van een risicobeperkingsproces mogelijke veranderingen in de risico's vast te stellen en te evalueren.

**Risicoaanvaarding** is een beslissing om risico te aanvaarden. Risicoaanvaarding kan een formele beslissing zijn om het restrisico te aanvaarden of het kan een passieve beslissing

zijn waarin de restrisico's niet worden gespecificeerd. Voor sommige soorten schade kan het zijn dat zelfs de beste kwaliteitsrisicobeheerpraktijken het risico niet volledig uitsluiten. In deze gevallen zou kunnen worden overeengekomen dat een passende strategie voor de beheersing van de kwaliteitsrisico's is toegepast en dat kwaliteitsrisico's tot een bepaald (aanvaardbaar) niveau werden beperkt. Dit (gespecificeerde) aanvaardbare niveau hangt af van een groot aantal parameters en dient geval per geval te worden vastgesteld.

#### **4.5. Risicocommunicatie**

**Risicocommunicatie** omvat het delen van informatie over risico en risicobeheer tussen de besluitvormers en anderen. De partijen kunnen in elk stadium van het risicobeheerproces communiceren (zie afbeelding 1: gestippelde pijlen). De output/het resultaat van het kwaliteitsrisicobeheerproces dient op de juiste wijze gecommuniceerd en gedocumenteerd te worden (zie Afb. 1: vaste pijlen). Communicatie kan gaan tussen belanghebbende partijen, bv. regelgevende instanties en de industrie, de industrie en de patiënt, binnen een bedrijf, de industrie of de regelgevende instantie enz. De opgenomen informatie kan betrekking hebben op het bestaan, de aard, de vorm, de waarschijnlijkheid, de ernst, de aanvaardbaarheid, de beheersing, de behandeling, de detecteerbaarheid of andere aspecten van kwaliteitsrisico's. Communicatie hoeft niet bij iedere risicoaanvaarding plaats te vinden. Tussen de industrie en de regelgevende instanties kan de communicatie over beslissingen op het gebied van kwaliteitsrisicobeheer plaatsvinden via de bestaande kanalen, zoals bepaald in verordeningen en richtsnoeren.

#### **4.6. Risicoherziening**

Risicobeheer dient een doorlopend onderdeel van het kwaliteitsbeheerproces te vormen. Er dient een mechanisme te worden ingevoerd om gebeurtenissen te herzien of te monitoren.

De output/resultaten van het risicobeheerproces dienen te worden herzien om rekening te houden met nieuwe kennis en ervaring. Zodra een kwaliteitsrisicobeheerproces is gestart, dient dat proces verder te worden gebruikt voor gebeurtenissen die van invloed kunnen zijn op de oorspronkelijke beslissing inzake kwaliteitsrisicobeheer, ongeacht of deze gebeurtenissen gepland zijn (bv. resultaten van productbeoordeling, inspecties, audits, wijzigingsbeheer) of niet gepland zijn (bv. oorzaak van onderzoeken naar falingen, terugroepingen). De frequentie van een herziening dient te worden gebaseerd op het risiconiveau. De risicoherziening kan een heroverweging van risicoaanvaardingsbeslissingen omvatten (punt 4.4).

### **5. Risicobeheermethodologie**

Kwaliteitsrisicobeheer ondersteunt een wetenschappelijke en praktische aanpak van besluitvorming. Het biedt gedocumenteerde, transparante en reproduceerbare methoden om stappen van het kwaliteitsrisicobeheerproces te doorlopen op basis van de huidige kennis over het inschatten van de waarschijnlijkheid, de ernst en soms de detecteerbaarheid van het risico.

Traditioneel worden kwaliteitsrisico's op verschillende informele manieren beoordeeld en beheerst (empirische en/of interne procedures) op basis van, bijvoorbeeld, het verzamelen van waarnemingen, trends en andere informatie. Dergelijke benaderingen blijven nuttige informatie verschaffen ter ondersteuning van onderwerpen zoals de behandeling van klachten, kwaliteitsdefecten, afwijkingen en de toewijzing van middelen.

Bovendien kunnen de farmaceutische industrie en de regelgevende instanties risico beoordelen en beheersen met behulp van erkende instrumenten voor risicobeheer en/of interne procedures (bv. *standard operating procedures*). Hieronder volgt een niet-uitputtende lijst van enkele van deze instrumenten (nadere details in bijlage 1 en hoofdstuk 8):

- basismethoden ter vereenvoudiging van het risicobeheer (flowcharts, controlebladen enz.);
- storingen en effectenanalyse (FMEA);
- *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis* (FMECA);
- *Fault Tree Analysis* (FTA);

- *Hazard Analysis and Critical Control Points* (HACCP);
- Risicobeoordeling (HAZOP-studies);
- *Preliminary Hazard Analysis* (PHA);
- rangschikking en filtering van risico's;
- ondersteunende statistische instrumenten.

Het zou zinvol kunnen zijn om deze tools aan te passen voor gebruik op specifieke gebieden die verband houden met de kwaliteit van actieve bestanddelen en geneesmiddelen. De methoden voor kwaliteitsrisicobeheer en de ondersteunende statistische instrumenten kunnen samen worden gebruikt (bv. *Probabilistic Risk Assessment*). Gecombineerd gebruik biedt flexibiliteit die de toepassing van de beginselen van kwaliteitsrisicobeheer kan bevorderen.

De mate van striktheid en vormelijkheid van het kwaliteitsrisicobeheer dient een afspiegeling te zijn van de beschikbare kennis en in verhouding te staan tot de complexiteit en/of kriticaliteit van het te behandelen vraagstuk.

## **6. Integratie van kwaliteitsrisicobeheer in industriële en regelgevende activiteiten**

Kwaliteitsrisicobeheer is een proces dat op wetenschappelijke gegevens gebaseerde en praktische beslissingen ondersteunt wanneer het in kwaliteitssystemen wordt geïntegreerd (zie bijlage II). Zoals in de inleiding is uiteengezet, ontslaat een passend gebruik van kwaliteitsrisicobeheer de industrie niet van haar verplichting om aan de wettelijke voorschriften te voldoen. Doeltreffend kwaliteitsrisicobeheer kan echter betere en beter geïnformeerde beslissingen bevorderen, kan regelgevende instanties meer zekerheid bieden over het vermogen van een bedrijf om met potentiële risico's om te gaan en kan van invloed zijn op de omvang en het niveau van het directe toezicht door regelgevende instanties. Bovendien kan kwaliteitsrisicobeheer een beter gebruik van middelen door alle partijen bevorderen.

De opleiding van personeel uit de industrie en toezichthoudend personeel op het gebied van kwaliteitsrisicobeheerprocessen zorgt voor een beter begrip van de besluitvormingsprocessen en schept vertrouwen in de resultaten van kwaliteitsrisicobeheer.

Kwaliteitsrisicobeheer dient in de bestaande activiteiten te worden geïntegreerd en naar behoren te worden gedocumenteerd. In bijlage II worden voorbeelden gegeven van situaties waarin het gebruik van het kwaliteitsrisicobeheerproces informatie zou kunnen opleveren die vervolgens bij talrijke farmaceutische activiteiten zou kunnen worden gebruikt. Deze voorbeelden worden slechts ter illustratie gegeven en mogen niet als een definitieve of uitputtende lijst worden beschouwd.

Deze voorbeelden zijn niet bedoeld om nieuwe verwachtingen te scheppen die verder gaan dan de eisen die in de huidige regelgeving zijn vastgelegd.

Voorbeelden van industriële en regelgevende activiteiten (zie bijlage II):

- Kwaliteitsbeheer.

Voorbeelden van industriële handelingen en activiteiten (zie bijlage II):

- Ontwikkeling;
- Faciliteiten, apparatuur en nutsvoorzieningen;
- Materiaalbeheer;
- Productie;
- Controle- en stabiliteitstesten in laboratoria;
- Verpakking en etikettering.

Voorbeelden van regelgevende activiteiten (zie bijlage II):

- Inspectie- en evaluatieactiviteiten.



Regelgevende besluiten zullen ook in de toekomst op regionale basis worden genomen, maar een gemeenschappelijke interpretatie en toepassing van de beginselen van kwaliteitsrisicobeheer zou het wederzijdse vertrouwen kunnen bevorderen en consistentere besluiten van regelgevende instanties op basis van dezelfde informatie kunnen bevorderen. Deze samenwerking kan van belang zijn bij de ontwikkeling van beleid en richtsnoeren die kwaliteitsrisicobeheerpraktijken integreren en ondersteunen.

## **7. Definities**

### **Belanghebbende:**

Een persoon, groep of organisatie die een risico kan beïnvloeden, erdoor kan beïnvloed worden of zelf beschouwt dat hij/zij door een risico beïnvloed is. Besluitvormers kunnen ook belanghebbenden zijn. Voor de toepassing van dit richtsnoer zijn de voornaamste belanghebbenden de patiënt, de gezondheidswerker, de regelgevende instantie en de industrie.

### **Besluitvormer(s):**

Persoon/personen met de bevoegdheid en autoriteit om tijdige en passende beslissingen te nemen op het gebied van kwaliteitsrisicobeheer.

### **Detecteerbaarheid:**

Het vermogen om het bestaan, de aanwezigheid of het feit van een gevaar te ontdekken of te bepalen.

### **Eisen:**

De expliciete of impliciete behoeften of verwachtingen van de patiënten of hun surrogaten (bv. gezondheidswerkers, regelgevende en wetgevende instanties). In dit document heeft "eisen" niet alleen betrekking op statutaire, wettelijke of regelgevende eisen, maar ook op dergelijke behoeften en verwachtingen.

### **Ernst:**

Een maatstaf voor de mogelijke gevolgen van een gevaar.

### **Gevaar:**

De potentiële bron van schade (ISO/IEC Guide 51).

### **Kwaliteit:**

De mate waarin een reeks inherente eigenschappen van een product, systeem of proces voldoet aan de eisen (zie ICH Q6A-definitie specifiek voor "kwaliteit" van actieve bestanddelen en geneesmiddelen).

### **Kwaliteitsrisicobeheer:**

Een systematisch proces voor de beoordeling, beheersing, communicatie en herziening van risico's voor de kwaliteit van het geneesmiddel gedurende de gehele levenscyclus van het geneesmiddel.

### **Kwaliteitssysteem:**

De som van alle aspecten van een systeem dat het kwaliteitsbeleid implementeert en ervoor zorgt dat kwaliteitsdoelstellingen worden gehaald.

### **Levenscyclus van een product:**

Alle fasen in de levenscyclus van een product van de eerste ontwikkeling tot het in de handel brengen tot en met stopzetten van het in de handel brengen van het product.

### **Risico:**

De combinatie van de waarschijnlijkheid van schade en de ernst van die schade (ISO/IEC Guide 51).

### **Risicoaanvaarding:**

De beslissing om risico te aanvaarden (ISO Guide 73).

**Risicoanalyse:**

Het inschatten van het risico dat verbonden is aan de geïdentificeerde gevaren.

**Risicobeheer (*risk management*):**

Het systematisch toepassen van het kwaliteitsbeheerbeleid, -procedures en -praktijken op de beoordeling, beheersing, communicatie en herziening van risico's.

**Risicobeheersing (*risk control*):**

Maatregelen om risicobeheerbeslissingen ten uitvoer te leggen (ISO Guide 73).

**Risicobeoordeling:**

Een systematisch proces van het organiseren van informatie ter ondersteuning van een te nemen risicobeslissing binnen een risicobeheerproces. Het bestaat uit de identificatie van gevaren en de analyse en evaluatie van risico's in verband met de blootstelling aan die gevaren.

**Risicobeperking:**

Maatregelen die zijn genomen om de waarschijnlijkheid op en de ernst van schade te beperken.

**Risicocommunicatie:**

Het delen van informatie over risico en risicobeheer tussen de besluitvormer en andere belanghebbenden.

**Risico-evaluatie:**

De vergelijking van het geschatte risico aan de hand van bepaalde risicocriteria op een kwantitatieve of kwalitatieve schaal om de omvang van het risico te bepalen.

**Risicoherziening:**

Herziening of monitoring van de output/resultaten van het risicobeheerproces, rekening houdend met (indien van toepassing) nieuwe kennis en ervaring met betrekking tot het risico.

**Risico-identificatie:**

Het systematisch gebruik van informatie om potentiële bronnen van schade (gevaren) te identificeren met betrekking tot het risicovraagstuk of de probleembeschrijving.

**Schade:**

Schade aan de gezondheid, inclusief de schade die kan ontstaan door verlies van productkwaliteit of beschikbaarheid.

**Trend:**

Een statistische term die verwijst naar de richting of de veranderingsgraad van (een) variabele(n).

**8. Referenties**

ICH Q8 Farmaceutische ontwikkeling (*Pharmaceutical Development*).

ISO/IEC Guide 73:2002 - Risicomanagement - Verklarende woordenlijst - Richtlijnen voor et gebruik in normen (*Risk Management – Vocabulary – Guidelines for use in Standards*)

ISO/IEC Guide 51:1999 - Veiligheidsaspecten - Richtlijnen voor hun insluitel in normen (*Safety Aspects – Guideline for their inclusion in standards*)

*Process Mapping by the American Productivity & Quality Center*, 2002, ISBN 1928593739.  
IEC 61025 - *Fault Tree Analysis (FTA)*.

IEC 60812 Analysetechnieken voor de betrouwbaarheid van systemen - Procedure bij storing en effectenanalyse (FMEA) (*Analysis Techniques for system reliability – Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA)*).

*Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution*, 2nd Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983.

*Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices*, 2003 Dyadem Press, ISBN 0849319102.

*The Basics of FMEA*, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996, ISBN 0527763209.

WHO Technical Report Series No 908, 2003, Annex 7 *Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals*.

IEC 61882 - Risicobeoordeling (HAZOP-studies) (*Hazard Operability Analysis (HAZOP)*).

ISO 14971:2000 - Toepassing van risicomanagement voor medische hulpmiddelen (*Application of Risk Management to Medical Devices*)

ISO 7870:1993 – Controlekaarten (*Control Charts*)

ISO 7871:1997 - Cumulative *Sum Charts*.

ISO 7966:1993 - Acceptance *Control Charts*.

ISO 8258:1991 - Shewhart controlekaarten (*Shewhart Control Charts*)

*What is Total Quality Control?; The Japanese Way*, Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339.

## **Bijlage I : risicobeheermethoden en -instrumenten**

Het doel van deze bijlage is een algemeen overzicht en referenties te geven van enkele van de primaire instrumenten die door de industrie en de regelgevende instanties bij kwaliteitsrisicobeheer kunnen worden gebruikt. De referenties zijn opgenomen als hulpmiddel om meer kennis en informatie te krijgen over het specifieke instrument. Dit is een niet-uitputtende lijst. Het is belangrijk op te merken dat geen enkel instrument of instrumentarium van toepassing is op elke situatie waarin een procedure voor kwaliteitsrisicobeheer wordt gebruikt.

### ***1.1. Basismethoden voor vereenvoudiging van het risicobeheer***

Enkele van de eenvoudige technieken die vaak worden gebruikt om risicobeheer te structureren door gegevens te organiseren en besluitvorming te vergemakkelijken, zijn:

- diagrammen;
- checklists;
- procesmapping;
- Oorzaak-en-gevolg-diagrammen (ook bekend als een Ishikawa-diagram of visgraatdiagram).

### ***1.2. Storingen en effectenanalyse (Failure Mode Effect Analysis; FMEA)***

FMEA (zie IEC 60812) voorziet in een evaluatie van de mogelijke storingen tijdens processen en het waarschijnlijke effect daarvan op de resultaten en/of de productprestaties. Zodra de storingen zijn vastgesteld, kan risicobeperking worden gebruikt om potentiële storingen te elimineren, in te perken, te beperken of te beheersen. FMEA steunt op begrip van producten en processen. In FMEA wordt de analyse van complexe processen methodisch opgesplitst in beheersbare stappen. Het is een krachtig hulpmiddel voor het samenvatten van de belangrijke storingen, de factoren die deze storingen veroorzaken en de waarschijnlijke effecten van deze storingen.

#### **Potentiële gebruiksgebieden**

FMEA kan worden ingezet om risico's te prioriteren en de doeltreffendheid van risicobeheersingsactiviteiten te monitoren.

FMEA kan worden toegepast op apparatuur en installaties en kan worden gebruikt om een fabricageproces en het effect daarvan op het product of proces te analyseren. Het identificeert elementen/handelingen binnen het systeem die het kwetsbaar maken. De output/resultaten van de FMEA kunnen worden gebruikt als basis voor ontwerp of verdere analyse of om de inzet van middelen te sturen.

### ***1.3. Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)***

FMEA zou kunnen worden uitgebreid met een onderzoek naar de mate van ernst van de gevolgen, de waarschijnlijkheid dat ze zich zullen voordoen en de detecteerbaarheid ervan, zodat het een "Procedure bij storing en effecten- en kritikaliteitsanalyse" (FMECA; zie IEC 60812) kan worden. Voor de uitvoering van een dergelijke analyse dienen product- of processpecificaties te worden vastgesteld. FMECA kan plaatsen identificeren waar aanvullende preventieve maatregelen nodig kunnen zijn om de risico's tot een minimum te beperken.

#### **Potentiële gebruiksgebieden**

FMECA zou in de farmaceutische industrie vooral dienen gebruikt te worden voor storingen en risico's verbonden aan fabricageprocessen, maar is niet beperkt tot deze toepassing. De output van een FMECA is een relatieve risicoscore voor elke storing, die wordt gebruikt om de storingen op relatieve risicobasis te rangschikken.

### ***1.4. Fault tree analysis (FTA)***

FTA (zie IEC 61025) is een aanpak die uitgaat van het falen van de functionaliteit van een

product of proces. Dit instrument evalueert (sub)systeemstoringen één voor één, maar kan meerdere storingsoorzaken combineren door causale ketens te identificeren. De resultaten worden in pictogrammen weergegeven in de vorm van een foutenboom. Op elk niveau in de boom worden combinaties van fouten beschreven met logische operatoren (EN, OF enz.). FTA steunt op het procesbegrip van de deskundigen om causale factoren vast te stellen.

### **Potentiële gebruiksgebieden**

FTA kan worden gebruikt om het traject naar de hoofdoorzaak van de storing vast te stellen. FTA kan worden gebruikt om klachten of afwijkingen te onderzoeken om volledig inzicht te krijgen in de hoofdoorzaak ervan en om ervoor te zorgen dat beoogde verbeteringen het probleem volledig oplossen en niet tot andere problemen leiden (d.w.z. één probleem oplossen maar een ander probleem veroorzaken). De foutenboomanalyse is een doeltreffend hulpmiddel om te evalueren hoe meerdere factoren een bepaald probleem beïnvloeden. Het resultaat van een FTA omvat een visuele weergave van de storingen. Het is zowel nuttig voor risicobeoordeling als bij het ontwikkelen van monitoringprogramma's.

#### ***1.5. Hazard Analysis and Critical Control Points (Gevarenanalyse en kritische controlepunten, HACCP)***

HACCP is een systematisch, proactief en preventief instrument om de kwaliteit, betrouwbaarheid en veiligheid van producten te waarborgen (zie WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7). Het is een gestructureerde aanpak waarbij technische en wetenschappelijke beginselen worden toegepast voor de analyse, evaluatie, preventie en beheersing van het risico of de nadelige gevolgen van gevaar of gevaren als gevolg van het ontwerp, de ontwikkeling, de productie en het gebruik van producten.

HACCP bestaat uit de volgende zeven stappen:

1. een gevarenanalyse uitvoeren en voor elke stap van het proces preventieve maatregelen vaststellen;
2. de kritische controlepunten bepalen;
3. kritische grenswaarden vaststellen;
4. een systeem opzetten voor de monitoring van de kritische controlepunten;
5. de corrigerende maatregelen vaststellen die dienen genomen te worden wanneer uit de monitoring blijkt dat de kritische controlepunten zich niet in een toestand van beheersing (*state of control*) bevinden;
6. een systeem opzetten om na te gaan of het HACCP-systeem doeltreffend werkt;
7. een archiveringssysteem opzetten.

### **Potentiële gebruiksgebieden**

HACCP kan worden gebruikt voor de identificatie en het beheer van risico's in verband met fysische, chemische en biologische gevaren (met inbegrip van microbiologische besmetting). HACCP heeft het meeste nut wanneer de product- en proceskennis voldoende uitgebreid is om de identificatie van kritische controlepunten te ondersteunen. De output van een HACCP-analyse omvat informatie over risicobeheer die de monitoring van kritische controlepunten bevordert, niet alleen in het fabricageproces, maar ook in andere fasen van de levenscyclus.

#### ***1.6. Risicobeoordeling (HAZOP-studies; Hazard Operability Analysis)***

HAZOP (zie IEC 61882) is gebaseerd op een theorie die aanneemt dat risicogebeurtenissen worden veroorzaakt door afwijkingen van de ontwerp- of operationele intenties. Het is een systematische brainstormingstechniek voor het identificeren van gevaren met behulp van zogenaamde "gidswoorden". "Gidswoorden" (bv. Nee, Meer, Andere dan, Deel van enz.) worden toegepast op relevante parameters (bv. besmetting, temperatuur) om mogelijke afwijkingen van normale gebruiks- of ontwerpintenties te helpen identificeren. Vaak wordt daarbij gebruikgemaakt van een team van deskundigen op het gebied van het ontwerp

van het proces of product en de toepassing ervan.

### **Potentiële gebruiksgebieden**

HAZOP kan worden toegepast op fabricageprocessen, waaronder uitbestede productie en formulering, maar ook op de toeleveranciers, apparatuur en faciliteiten voor actieve bestanddelen en geneesmiddelen. Deze analyse wordt ook voornamelijk gebruikt in de farmaceutische industrie voor het evalueren van gevaren voor de procesveiligheid. Net als bij HACCP is de output van een HAZOP-analyse een lijst van kritische handelingen voor risicobeheer. Hierdoor kunnen kritische punten in het fabricageproces regelmatig worden gecontroleerd.

#### **1.7. Preliminary Hazard Analysis (PHA)**

PHA is een analyse-instrument dat is gebaseerd op de toepassing van eerdere ervaring of kennis van een gevaar of het onvermogen om toekomstige gevaren, gevaarlijke situaties en gebeurtenissen die schade zouden kunnen veroorzaken, te identificeren en om de waarschijnlijkheid te schatten dat deze zich voor een bepaalde activiteit, faciliteit, product of systeem zullen voordoen.

Het instrument bestaat uit:

- 1) de identificatie van de mogelijkheden dat de risicogebeurtenis plaatsvindt,
- 2) de kwalitatieve evaluatie van de omvang van het mogelijke letsel of de mogelijke schade aan de gezondheid die daaruit zou kunnen voortvloeien, en
- 3) een relatieve rangschikking van het gevaar aan de hand van een combinatie van de ernst en de waarschijnlijkheid van het optreden ervan, en
- 4) de identificatie van mogelijke correctieve maatregelen.

### **Potentiële gebruiksgebieden**

PHA kan nuttig zijn bij het analyseren van bestaande systemen of bij het prioriteren van gevaren wanneer de omstandigheden het gebruik van een uitgebreidere techniek in de weg staan. De analyse kan worden gebruikt voor het ontwerp van het product, het proces en de faciliteit en voor het evalueren van de soorten gevaren voor het algemene producttype, vervolgens de productklasse en ten slotte het specifieke product. PHA wordt meestal al in een vroeg stadium van de ontwikkeling van een project gebruikt, wanneer er weinig informatie is over de ontwerpdetails of operationele procedures. Zo is het vaak een voorloper van verder onderzoek. Gewoonlijk worden de in PHA geïdentificeerde gevaren nader beoordeeld met andere risicobeheerinstrumenten, zoals beschreven in dit hoofdstuk.

#### **1.8. Rangschikking en filtering van risico's**

De rangschikking en filtering van risico's is een instrument voor de vergelijking en rangschikking van risico's. Risicorangschikking van complexe systemen vereist doorgaans een evaluatie van meerdere uiteenlopende kwantitatieve en kwalitatieve factoren voor elk risico. Het instrument bestaat erin om een algemeen risicovraagstuk op te splitsen in zoveel componenten als nodig zijn om de risicofactoren vast te leggen. Deze factoren worden gecombineerd in één relatieve risicoscore, die vervolgens kan worden gebruikt om risico's te rangschikken. Met behulp van "filters" in de vorm van wegingsfactoren of grenswaarden voor risicoscores kan de risicorangschikking worden geschaald of afgestemd op beheer- of beleidsdoelstellingen.

### **Potentiële gebruiksgebieden**

De rangschikking en filtering van risico's kan worden gebruikt om fabricagesites prioriteit te geven voor inspectie/audit door regelgevende instanties of de industrie. Risicorangschikkingsmethoden zijn bijzonder nuttig in situaties waarin de risicoportefeuille en de onderliggende gevolgen die dienen beheerd te worden uiteenlopen en moeilijk te vergelijken zijn met behulp van een enkel instrument. Risicorangschikking is nuttig wanneer het management zowel kwantitatief als kwalitatief beoordeelde risico's binnen hetzelfde organisatorische kader dient te evalueren.

### ***1.9. Ondersteunende statistische instrumenten***

Statistische instrumenten kunnen het kwaliteitsrisicobeheer ondersteunen en vergemakkelijken. Zij kunnen een doeltreffende gegevensbeoordeling mogelijk maken, helpen bij het bepalen van de omvang van de dataset(s) en een betrouwbaardere besluitvorming bevorderen. Er wordt een lijst gegeven van enkele van de belangrijkste statistische instrumenten die gewoonlijk in de farmaceutische industrie worden gebruikt:

- controlekaarten, bijvoorbeeld:
  - controlekaarten voor aanvaarding (*Acceptance Control Charts*; zie ISO 7966);
  - controlekaarten met rekenkundig gemiddelde en waarschuwingsgrenswaarden (*Control Charts with Arithmetic Average and Warning Limits*; zie ISO 7873);
  - cumulatieve-somkaarten (*Cumulative Sum Charts*; zie ISO 7871);
  - shewhartcontrolekaarten (*Shewhart Control Charts*; zie ISO 8258);
  - gewogen bewegend gemiddelde.
- ontwerp van experimenten (*Design of Experiments, DOE*);
- histogrammen;
- paretodiagrammen (*Pareto Charts*);
- procescapaciteitsanalyse (*Process Capability Analysis*).

## **Bijlage II: Potentiële toepassingen voor kwaliteitsrisicobeheer**

Deze bijlage heeft tot doel mogelijke toepassingen van de beginselen van kwaliteitsrisicobeheer en de instrumenten voor kwaliteitsrisicobeheer door de industrie en de regelgevende instanties in kaart te brengen. De selectie van bepaalde risicobeheerinstrumenten is echter volledig afhankelijk van de specifieke feiten en omstandigheden.

Deze voorbeelden worden ter illustratie gegeven en vormen enkel een suggestie van mogelijke toepassingen van kwaliteitsrisicobeheer. Deze bijlage heeft niet als doel nieuwe verwachtingen te wekken die verder gaan dan de huidige wettelijke vereisten.

### ***II.1. Kwaliteitsrisicobeheer als onderdeel van geïntegreerd kwaliteitsbeheer***

#### **Documentatie**

De huidige interpretaties en toepassing van de regelgevende verwachtingen evalueren;

De wenselijkheid bepalen van en/of de inhoud ontwikkelen voor SOP's, richtsnoeren enz.

#### **Opleiding en onderwijs**

De geschiktheid bepalen van initiële en/of voortgezette opleidingssessies op basis van onderwijs, ervaring en werkgewoonten van het personeel, alsook op basis van een periodieke beoordeling van de vorige opleiding (bv. de doeltreffendheid ervan);

De opleiding, ervaring, kwalificaties en fysieke vaardigheden identificeren die het personeel in staat stellen een handeling betrouwbaar uit te voeren zonder negatieve effecten op de kwaliteit van het product.

#### **Kwaliteitsdefecten**

De basis verschaffen voor het identificeren, evalueren en communiceren van de mogelijke gevolgen voor de kwaliteit van een vermoedelijk(e) kwaliteitsgebrek, klacht, trend, afwijking, onderzoek, niet-conform resultaat enz.;

De communicatie over risico's bevorderen en passende maatregelen vaststellen om significante productdefecten te verhelpen, in samenwerking met de regelgevende instanties (bv. terugroeping).

#### **Audit/inspectie**

De frequentie en reikwijdte van zowel interne als externe audits bepalen, rekening houdend met factoren zoals:

- de bestaande wettelijke vereisten;
- de algemene compliance-status en geschiedenis van het bedrijf of de faciliteit;
- de robuustheid van de kwaliteitsrisicobeheeractiviteiten van een bedrijf;
- de complexiteit van de vestiging;
- de complexiteit van het fabricageproces;
- de complexiteit van het product en het therapeutische belang ervan;
- het aantal en belang van kwaliteitsdefecten (bv. terugroeping);
- de resultaten van eerdere audits/inspecties;
- grote veranderingen aan gebouwen, apparatuur, processen en sleutelpersoneel;
- de ervaring met de fabricage van een product (bv. frequentie, volume, aantal partijen);
- de testresultaten van officiële controlelaboratoria.



## **Periodieke beoordeling**

Trendresultaten van gegevens selecteren, evalueren en interpreteren in het kader van de periodieke kwaliteitsbeoordeling van het product;

Monitoringgegevens interpreteren (bv. ter ondersteuning van een beoordeling van de noodzaak tot hervalidatie of veranderingen in de bemonstering).

## **Beheer/beheersing van wijzigingen**

Veranderingen beheren op basis van kennis en informatie die tijdens de farmaceutische ontwikkeling en tijdens de fabricage zijn verzameld;

De evaluatie van het effect van de veranderingen op de beschikbaarheid van het eindproduct;

De evaluatie van het effect van veranderingen in de fabriek, de apparatuur, het materiaal, het fabricageproces of technologietransfers op de productkwaliteit;

Vaststellen van passende maatregelen voorafgaand aan de invoering van een verandering, bv. aanvullende tests, (her)kwalificatie, (her)validatie of communicatie met regelgevende instanties.

## **Voortdurende verbetering**

De voortdurende verbetering van processen gedurende de gehele levenscyclus van het product vergemakkelijken.

## ***II.2. Kwaliteitsrisicobeheer als onderdeel van regelgevende activiteiten***

### **Inspectie- en beoordelingsactiviteiten**

Bijstand verlenen bij de toewijzing van middelen, bijvoorbeeld met betrekking tot de planning en frequentie van de inspecties en de intensiteit van de inspecties en beoordelingen (zie het gedeelte "audits" in bijlage II, punt 1);

Het belang van bijvoorbeeld kwaliteitsdefecten, mogelijke terugroepingen en inspectieresultaten evalueren;

De geschiktheid en het type van de wettelijke opvolging na de inspectie bepalen;

De evaluatie van door de industrie ingediende informatie, met inbegrip van informatie over farmaceutische ontwikkeling;

Evalueren van het effect van voorgestelde variaties of wijzigingen;

De risico's vaststellen die dienen gecommuniceerd te worden tussen inspecteurs en assessoren om een beter inzicht te krijgen op de wijze waarop risico's kunnen worden of worden beheerst (bv. parametrische vrijgave, procesanalysetechnologie (PAT)).

### ***II.3. Kwaliteitsrisicobeheer als onderdeel van ontwikkeling***

Een kwaliteitsproduct en het fabricageproces ervan ontwerpen om op consistente wijze de beoogde prestaties van het product te leveren (zie ICH Q8);

De kennis van de productprestaties voor een breed scala aan materiaaleigenschappen (bv. deeltjesgrootteverdeling, vochtgehalte, stroomeigenschappen), verwerkingsopties en procesparameters verbeteren;

De kritische eigenschappen van grondstoffen, oplosmiddelen, grondstoffen voor actieve bestanddelen, actieve bestanddelen, hulpstoffen of verpakkingsmaterialen beoordelen;

Passende specificaties vaststellen, kritische procesparameters identificeren en fabricagecontroles vaststellen (bv. met gebruikmaking van informatie uit farmaceutisch ontwikkelingsonderzoek betreffende het klinische belang van kwaliteitskenmerken en het vermogen om deze tijdens de verwerking te beheersen);

De variabiliteit van kwaliteitseigenschappen verminderen:

- product- en materiaaldefecten beperken;

- fabricage-defecten beperken.

De behoefte aan aanvullende studies (bv. bio-equivalentie, stabiliteit) met betrekking tot schaalvergroting en technologietransfer beoordelen;  
Gebruikmaken van het concept "ontwerpruimte" (*design space*; zie ICH Q8).

#### **II.4. Kwaliteitsrisicobeheer voor gebouwen, apparatuur en nutsvoorzieningen**

##### **Ontwerp van gebouwen/apparatuur**

Bij het ontwerpen van gebouwen en faciliteiten de geschikte zones bepalen, bijvoorbeeld,

- stroom van materiaal en personeel;
- besmetting tot een minimum beperken;
- maatregelen voor ongediertebestrijding;
- preventie van verwisselingen;
- open versus gesloten apparatuur;
- clean rooms versus isolatortechnologie;
- toegewezen of afgezonderde faciliteiten/apparatuur.

Geschikte productcontactmaterialen vaststellen voor apparatuur en houders (bv. selectie van type roestvast staal, dichtingen, smeermiddelen);

Geschikte nutsvoorzieningen vaststellen (bv. stoom, gassen, energiebron, perslucht, verwarming, ventilatie en airconditioning (HVAC), water);

Het juiste preventieve onderhoud vaststellen van de bijbehorende apparatuur (bv. inventaris van de noodzakelijke reserveonderdelen).

##### **Hygiëneaspecten in faciliteiten**

Het product beschermen tegen gevaren vanuit de omgeving, met inbegrip van chemische, microbiologische en fysieke gevaren (bv. het bepalen van de juiste kleding, hygiënische aspecten);

Het milieu (bv. personeel, kans op kruisbesmetting) beschermen tegen gevaren in verband met het product dat wordt gefabriceerd.

##### **Kwalificatie van faciliteiten/apparatuur/nutsvoorzieningen**

De reikwijdte en de mate van kwalificatie bepalen van faciliteiten, gebouwen en productieapparatuur en/of laboratoriuminstrumenten (met inbegrip van de juiste kalibratiemethoden).

##### **Reiniging van apparatuur en omgevingscontrole**

Inspanningen en beslissingen differentiëren op basis van het beoogde gebruik (bv. multifunctioneel versus voor enkelvoudig gebruik, partij- versus continue productie);

Aanvaardbare (gespecificeerde) reinigingsvalideringsgrenswaarden bepalen.

##### **Kalibratie/preventief onderhoud**

De juiste kalibratie- en onderhoudsschema's instellen.

##### **Computersystemen en geautomatiseerde apparatuur**

Het ontwerp kiezen van computer-hardware en -software (bijv. modulair, gestructureerd, foutenmarge);

De mate van validatie bepalen, bijv.,

- de identificatie van kritische prestatieparameters;
- de selectie van de vereisten en het ontwerp;
- de beoordeling van de code;

- de mate waarin tests worden uitgevoerd en testmethoden;
- de betrouwbaarheid van elektronische bestanden en handtekeningen.

## **II.5. Kwaliteitsrisicobeheer als onderdeel van materiaalbeheer**

### **Beoordeling en evaluatie van leveranciers en contractfabrikanten**

Een uitgebreide evaluatie van leveranciers en contractfabrikanten (bv. audits, kwaliteitsovereenkomsten met leveranciers) uitvoeren.

### **Grondstoffen**

Verschillen en mogelijke kwaliteitsrisico's beoordelen in verband met de variabiliteit van grondstoffen (bv. ouderdom, syntheseseweg).

### **Gebruik van materialen**

Bepalen of het gepast is om materiaal te gebruiken in quarantaine (bv. voor verdere interne verwerking);

De gepastheid bepalen van het opwerken, herwerken, gebruiken van geretourneerde goederen.

### **Opslag-, logistiek en distributieomstandigheden**

De toereikendheid beoordelen van de maatregelen voor de handhaving van passende opslag- en vervoersomstandigheden (bv. temperatuur, vochtigheid, ontwerp van houders);

Het effect op de productkwaliteit van verschillen in opslag- of vervoersomstandigheden vaststellen (bv. beheer van de koude keten) in combinatie met andere ICH-richtsnoeren;

De infrastructuur onderhouden (bv. capaciteit om behoorlijke vervoersomstandigheden te verzekeren, tussentijdse opslag, behandeling van gevaarlijke materialen en geregleerde stoffen, inkleding);

Informatie verstrekken om de beschikbaarheid van geneesmiddelen te waarborgen (bv. rangschikken van risico's voor de toeleveringsketen).

## **II.6. Kwaliteitsrisicobeheer als onderdeel van productie**

### **Validatie**

De reikwijdte en de omvang van de verificatie-, kwalificatie- en validatieactiviteiten identificeren (bv. analysemethoden, processen, apparatuur en reinigingsmethoden);

De omvang van de opvolgactiviteiten bepalen (bv. bemonstering, monitoring en hervalidatie);

Een onderscheid maken tussen kritische en niet-kritische processtappen om de opzet van een validatie te vergemakkelijken.

### **Bemonstering en testen tijdens het proces**

De frequentie en de omvang van de in-procescontroletesten evalueren (bv. rechtvaardigen van gereduceerde testen onder omstandigheden van aangetoonde beheersing);

Evaluatie en rechtvaardiging van het gebruik van proces-analytische technologieën (*process analytical technologies*; PAT) in combinatie met parametrische en *real time* vrijgave.

### **Productieplanning**

De geschikte productieplanning bepalen (bijv. toegewezen, campagne- en gelijktijdige productieprocessequenties).

## ***II.7. Kwaliteitsrisicobeheer als onderdeel van controle op laboratoria en stabiliteitsstudies***

### **Niet-conforme resultaten**

Mogelijke oorzaken en correctieve maatregelen identificeren tijdens het onderzoek van niet-conforme resultaten.

### **hertestperiode/vervaldatum**

De geschiktheid van de opslag en testen van tussenproducten, hulpstoffen en grondstoffen evalueren.

## ***II.8. Kwaliteitsrisicobeheer als onderdeel van verpakking en etikettering***

### **Ontwerp van verpakkingen**

De secundaire verpakking voor de bescherming van het primaire verpakte product ontwerpen (bv. om de authenticiteit van het product en de leesbaarheid van het etiket te garanderen).

### **Selectie van het sluitsysteem van de verpakking**

De kritische parameters van het sluitsysteem van de verpakking bepalen.

### **Etiketcontroles**

Etiketcontroleprocedures uitwerken op basis van de mogelijkheid op verwisselingen met verschillende productetiketten, met inbegrip van verschillende versies van hetzelfde etiket.