



Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Annex

Productdossier en Good Manufacturing Practice (GMP)

Postadres

Postbus 2518
6401 DA Heerlen

Tel 088 120 5000
Fax 088 120 5001
E-mail meldpunt@igz.nl

Doelstelling

Nadere uitwerking en toelichting bij de Circulaire handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers 2016-01-IGZ

Inlichtingen bij

Meldpunt IGZ

Juridische grondslag

Geneesmiddelenwet

Utrecht

1 juli 2017
Versie 1

In de Circulaire 'handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' 2016-01-IGZ (hierna: de circulaire) beschrijft de Inspectie voor de Gezondheidszorg (hierna: de inspectie) aan welke voorwaarden dient te worden voldaan om een eigen bereiding door te mogen leveren aan een collega-apotheker. In de circulaire verwijst de inspectie naar verschillende Annexen. Deze is per gestelde voorwaarde opgesplitst in afzonderlijke modules.

Hieronder leest u de nadere uitwerking en toelichting van de inspectie ten aanzien van productdossier en Good Manufacturing Practice (GMP).

Algemeen

Alvorens een eigen bereiding doorgeleverd wordt aan een andere apotheker dient te zijn vastgesteld dat de bereiding voldoet aan een positieve balans tussen werkzaamheid en veiligheid (die niet bereikt kan worden met geregistreerde alternatieven) en daarnaast een goede kwaliteit bezit. Doorgeleverde bereidingen worden echter niet door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) beoordeeld en er ligt geen registratiedossier aan de doorgeleverde bereiding ten grondslag. Om die reden stelt de inspectie in de circulaire verplicht dat – in analogie met het registratiedossier – voor iedere doorgeleverde bereiding een productdossier voorhanden is bij de bereidende apotheek. In het productdossier staat vervolgens de onderbouwing ten aanzien van positieve balans tussen werkzaamheid en veiligheid (farmacotherapeutische rationale), het ontbreken van geregistreerde adequate alternatieven en goede kwaliteit (ontwerpkwaliteit en chemisch farmaceutische kwaliteit). Het productdossier dient te allen tijde te zijn beoordeeld door de verantwoordelijke apotheker van de bereidende apotheek.

Daarnaast stelt de inspectie in de circulaire – in analogie met geregistreerde geneesmiddelen – als voorwaarde dat de productie plaatsvindt onder GMP omstandigheden.

In deze annex gaat de inspectie nader in op de eisen die gesteld worden ten aanzien van het productdossier en GMP.

Productdossier

De inspectie geeft hieronder per onderwerp aan welke informatie minimaal in het productdossier dient te zijn vastgelegd door de bereidende apotheek. De verantwoordelijke apotheker van de bereidende apotheek draagt zorg voor het bijwerken van het productdossier zodra nieuwe informatie en/of inzichten verkregen zijn. Daarnaast moet periodiek (minimaal eens per 2 jaar) gecontroleerd worden of de informatie in het productdossier actueel is.

Achtergrondinformatie die verdere handvatten kan bieden voor het opstellen van (delen van) het productdossier kan gevonden worden in richtlijnen voor de farmaceutische industrie (bijvoorbeeld: ICH richtlijn Q8 Pharmaceutical development, EMA richtlijn Pharmaceutical development of medicines for paediatric use, ICH richtlijn Q6A Specifications, ICH richtlijnen Q1A – E Stability guidelines en EMA richtlijn CPMP/QWP/2934/99 In-use stability testing of human medicinal products).

Beschrijving en samenstelling doorgeleverde bereiding

De volgende informatie ten aanzien van de beschrijving en samenstelling van de doorgeleverde bereiding dient minimaal te worden vastgelegd:

- Een beschrijving van de doorgeleverde bereiding inclusief label, verpakking en eventuele toebehoren
- De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de doorgeleverde bereiding.

De meerwaarde van de doorgeleverde bereiding

De meerwaarde van de doorgeleverde bereiding hangt af van een tweetal factoren; allereerst dient duidelijk naar voren te komen dat beschikbare geregistreerde alternatieven niet adequaat kunnen worden ingezet of geen geregistreerde adequate alternatieven beschikbaar zijn en ten tweede dient de farmacotherapeutische rationale nader te zijn onderbouwd.

Ad 1) Voor de definitie en uitwerking van de eisen ten aanzien van geregistreerd adequaat alternatief zie Annex Geregistreerd adequaat alternatief.

Ad 2) Onder ‘farmacotherapeutische rationale’ verstaat de inspectie de reden(en) waarom de betreffende doorgeleverde bereiding therapeutisch zinvol is voor patiënten. Hiertoe is een risicoanalyse en –afweging op farmacotherapeutisch vlak uitgevoerd, waarin de werkzaamheid en veiligheid van de doorgeleverde bereiding voor het beoogde therapeutisch doel in de beoogde patiëntpopulatie wordt afgewogen. Praktische handvatten met betrekking tot risicoanalyse en risicomanagement kunnen ondermeer gevonden worden in de Ph.Eur. monografie 2619 Pharmaceutical preparations, GMP Chapter 1 Pharmaceutical Quality System en de ICH richtlijn Q9 Quality risk management. De farmacotherapeutische rationale is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijke literatuur.

De bereidende apotheek legt de onderbouwing op een gestructureerde wijze vast, waarbij wordt afgesloten met een heldere conclusie. Uit deze conclusie komt naar voren bij welk(e) therapeutisch(e) doel(en) in welke patiëntpopulatie(s) de doorgeleverde bereiding meerwaarde heeft (indicatie(s)).

Farmaceutisch ontwerp en ontwikkeling

De volgende informatie ten aanzien van farmaceutisch ontwerp en ontwikkeling dient minimaal te worden vastgelegd:

- Een risicoanalyse op chemisch-farmaceutisch vlak. Hieruit volgen de kritische productkenmerken en de kritische processtappen.
- Een beschrijving van de controlestrategie om de geïdentificeerde risico's te beheersen.

De risicoanalyse en controlestrategie onderbouwen dat de doorgeleverde bereiding deugdelijk gemaakt kan worden (zie hiervoor tevens Ph.Eur. monografie 2619 Pharmaceutical preparations, GMP Chapter 1 Pharmaceutical Quality System en de ICH richtlijn Q9 Quality risk management). Bovendien ondersteunt de uitkomst de gemaakte keuzes betreffende de samenstelling, het productieproces, de specificaties, de verpakking en de houdbaarheid.

De onderbouwing van de ontwerpqualiteit dient op een gestructureerde manier vastgelegd te worden met een heldere conclusie of de overgebleven risico's acceptabel zijn, ook in het licht van de verwachte waarde voor de patiënt.

Productie

De volgende informatie ten aanzien van productie dient minimaal te worden vastgelegd:

- Benodigde materialen per batchgrootte van de doorgeleverde bereiding.
- Een beschrijving van het productieproces inclusief de wijze van controle van kritische stappen (in-proces controles) en gestelde eisen.
- Procesvalidatiegegevens van drie opeenvolgende batches van de doorgeleverde bereiding op volledige schaal (zie voor nadere eisen met betrekking tot validatie GMP Chapter 5 Production, GMP Chapter 6 Quality Control en GMP Annex 15 Qualification and Validation).
- Afhankelijk van de uitkomst van de risicoanalyse op chemisch-farmaceutisch vlak en de ervaring van de apotheek, kan onderbouwd worden dat de batches van de bereiding worden doorgeleverd voordat procesvalidatiegegevens van drie batches op volledige schaal beschikbaar zijn (concurrent validatie).

Controle startmaterialen

In het kader van de circulaire verstaat de inspectie onder startmaterialen het volgende: werkzaam bestanddeel, in Nederland geregistreerde geneesmiddelen, hulpstoffen en materialen die tijdens het productieproces worden toegevoegd aan de bereiding maar geen onderdeel vormen van de uiteindelijke samenstelling, zoals oplosmiddelen en gassen.

Het is niet toegestaan om een reeds doorgeleverde bereiding als startmateriaal te gebruiken voor een eigen bereiding die vervolgens weer wordt doorgeleverd.

De volgende informatie ten aanzien van startmaterialen dient minimaal te worden vastgelegd:

- De fabrikanten en leveranciers (inclusief tussenhandelaren en verpakkers) van de startmaterialen (supply chain traceability). Indien het startmateriaal een in Nederland geregistreerd geneesmiddel betreft, wordt ook de handelsvergunninghouder vastgelegd.
- Onderbouwde specificaties voor elk van de gebruikte startmaterialen (zie ook Ph. Eur. Monografie 2619 Pharmaceutical preparations). Indien bereid wordt uit in Nederland geregistreerde geneesmiddelen worden ook hiervoor specificaties vastgelegd onder andere met betrekking tot resterende houdbaarheid.
- Een beschrijving van de gebruikte analysemethodes en de validatie van deze methodes (GMP Chapter 6 Quality Control en GMP Annex 15 Qualification and Validation).

Controle doorgeleverde bereiding

De volgende informatie dient ten aanzien van de controle van de doorgeleverde bereiding minimaal te worden vastgelegd:

- Onderbouwde specificaties voor de doorgeleverde bereiding. In lijn met de Ph.Eur monografie 2619 Pharmaceutical preparations worden de volgende parameters opgenomen in de productspecificatie: uiterlijk, identiteit van werkzaam bestanddeel, onzuiverheden, gehalte en in het geval van 'single-dose units' uniformiteit.
- Een beschrijving van de monsternamen en de gebruikte analysemethodes en de validatie van deze methodes (GMP Chapter 6 Quality Control en GMP Annex 15 Qualification and Validation).
- Analysecertificaten van representatieve batches.

Verpakking

De volgende informatie ten aanzien van de verpakking dient minimaal te worden vastgelegd:

- De fabrikant en leverancier (inclusief sterilisatielocatie) van de gebruikte verpakkingsmaterialen.
- Onderbouwde specificaties voor de gebruikte verpakkingsmaterialen (zie ook: Ph. Eur. Monografie 2619 Pharmaceutical preparations).

Stabiliteit

De volgende informatie ten aanzien van de stabiliteit dient minimaal te worden vastgelegd:

- De bewaartermijn en –condities van het ongeopende product en indien van toepassing de bewaartermijn en –condities na openen.
- Stabiliteitsgegevens ter onderbouwing van de toegekende bewaartermijn(en) en –condities (na openen) van drie batches van de doorgeleverde bereiding (zie ook: Ph.Eur. monografie 2619 Pharmaceutical preparations en GMP Chapter 1 Pharmaceutical Quality System, GMP Chapter 6 Quality Control). Afhankelijk van de in de literatuur beschikbare stabiliteitsgegevens, die representatief zijn voor de doorgeleverde bereiding, kan de voorlopige houdbaarheid worden gebaseerd op literatuurgegevens en/of resultaten uit eigen stabiliteitsonderzoek. Deze voorlopige houdbaarheid wordt periodiek geëvalueerd aan de hand van resultaten uit het initiële stabiliteitsonderzoek conform ICH Richtlijnen Q1A – E Stability guidelines. Vervolgens wordt de houdbaarheid periodiek geëvalueerd volgens een stabiliteitsbewaking programma, zoals beschreven in de GMP.

Informatie voor zorgverlener en/of patiënt

Doorgeleverde bereidingen zijn geneesmiddelen, waarvoor geen handelsvergunning is afgegeven door een competente autoriteit (CBG of EC). De betreffende geneesmiddelen zijn doorgaans niet onafhankelijk getoetst op kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Alle betrokken partijen in de keten dienen zich bewust te zijn van deze ongeregistreerde status en zich te realiseren dat zij een zwaardere verantwoordelijkheid dragen. De ongeregistreerde status dient tevens te blijken uit de presentatie van het product (bijv. verpakking, bijsluiters en/of etiket). Daarnaast dient de naam van de bereidende apotheek te zijn vermeld op de verpakking.

De informatie, die noodzakelijk is voor het correct toepassen van de doorgeleverde bereiding door zorgverlener en/of de patiënt, moet door de bereidende apotheker vastgelegd zijn. Het gaat hierbij om onderwerpen zoals indicatie, gebruik, dosering, werking, bijwerkingen, etc. Qua vorm kan worden aangesloten bij de vorm van reguliere bijsluiters en samenvattingen van productkenmerken.

De wettelijke regels rond reclame en gunstbetoon dienen daarbij gevolgd te worden (zie ook Annex Reclame en gunstbetoon).

Good Manufacturing Practices (GMP)

Het doel van GMP is dat het product van consistente kwaliteit is. De kwaliteit is bij geregistreerde geneesmiddelen vooraf gedefinieerd in de vorm van eisen in een registratiedossier. In het geval van een doorgeleverde bereiding zijn deze eisen vastgelegd in het hierboven beschreven productdossier.

De GMP staat beschreven in Eudralex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines; Het bestaat uit algemene richtsnoeren op het gebied van het kwaliteitssysteem, personeel, gebouw en apparatuur, documentatie, productie, kwaliteitscontrole, uitbestede activiteiten, klachten en recall en zelfinspectie. De algemene richtsnoeren worden aangevuld met annexen op specifieke onderdelen zoals bijvoorbeeld de productie van steriele geneesmiddelen, gecomputeriseerde systemen en kwalificatie en validatie. Het merendeel van de GMP richt zich op het voorkomen dat producten van onvoldoende kwaliteit de markt bereiken. Daarnaast beschrijft de GMP eisen aan correctiemechanismen als producten van onvoldoende kwaliteit toch de markt hebben bereikt.

Het is niet noodzakelijk een Qualified Person bij Farmatec of de inspectie aan te geven. Wel moet een voldoende gekwalificeerde apotheker worden aangewezen die belast is met de QP taken, zoals beschreven in de GMP.