

GMP-Z Hoofdstuk 1 Farmaceutisch kwaliteitssysteem

Dit hoofdstuk behandelt de elementen van een kwaliteitssysteem voor het ontwerpen en produceren van geneesmiddelen met een handelsvergunning. Deze elementen komen in principe ook aan bod in de verschillende hoofdstukken, maar in dit hoofdstuk worden nieuwe ontwikkelingen sneller verwerkt. In deel III van de GMP staan instrumenten die kunnen worden gebruikt bij het ontwikkelen van een kwaliteitssysteem en bij het uitvoeren van risicomanagement.

GMP item	GMP-Z	Toelichting
Principle	Principe	
<p>The holder of a Manufacturing Authorisation must manufacture medicinal products so as to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the Marketing Authorisation or Clinical Trial Authorisation, as appropriate and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy.</p> <p>The attainment of this quality objective is the responsibility of senior management and requires the participation and commitment by staff in many different departments and at all levels within the company, by the company's suppliers and by its distributors.</p> <p>To achieve this quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented Pharmaceutical Quality System incorporating Good Manufacturing Practice and Quality Risk Management. It should be fully documented and its effectiveness monitored. All parts of the Pharmaceutical Quality System should be adequately resourced with competent personnel, and suitable and sufficient premises, equipment and facilities.</p> <p>There are additional legal responsibilities for the holder of the Manufacturing Authorisation and for the Qualified Person(s).</p> <p>The basic concepts of Quality Management, Good Manufacturing Practice and Quality Risk Management are interrelated. They are described</p>	<p>De ziekenhuisapotheker moet geneesmiddelen zo bereiden dat zij geschikt zijn voor het beoogde doel en de patiënt niet in gevaar brengen door onvoldoende veiligheid, kwaliteit of effectiviteit.</p> <p>Het bereiken van deze kwaliteitsdoelstelling is de verantwoordelijkheid van de gevestigd apotheker en vereist deelname en betrokkenheid van werknemers van de apotheek, van voorschrijvers, toeleveranciers en ondersteunend ziekenhuispersoneel.</p> <p>Om deze kwaliteitsdoelstelling geloofwaardig te bereiken moet er een breed opgezet en op juiste wijze geïmplementeerd farmaceutisch kwaliteitssysteem aanwezig zijn waarvan GMP en kwaliteitsrisicomanagement deel uitmaken. Het kwaliteitssysteem moet volledig gedocumenteerd zijn en de doeltreffendheid ervan moet worden bewaakt. Er moeten voldoende middelen zijn om volgens het kwaliteitssysteem te werken. Deze middelen betreffen: bekwaam personeel, ruimten, apparatuur en voorzieningen.</p> <p>De basisbegrippen kwaliteitsmanagement, GMP en kwaliteitsrisicomanagement zijn nauw met elkaar verbonden. Zij worden hier beschreven om hun onderlinge verband en hun fundamentele belang voor de bereiding en controle van geneesmiddelen te benadrukken.</p>	<p>Hoofdstuk 1 van de GMP is beschrijvend van aard, en is meer bedoeld om kennis van te nemen dan dat het gaat om aanwijzingen die letterlijk opgevolgd moeten worden.</p>

GMP item	GMP-Z	Toelichting
here in order to emphasise their relationships and their fundamental importance to the production and control of medicinal products.		
Pharmaceutical Quality System	Farmaceutisch kwaliteitssysteem	
1.1 Quality Management is a wide-ranging concept, which covers all matters, which individually or collectively influence the quality of a product. It is the sum total of the organised arrangements made with the objective of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use. Quality Management therefore incorporates Good Manufacturing Practice.	GMP	GMP is onderdeel van het kwaliteitssysteem van de ziekenhuisapotheek.
1.2 GMP applies to the lifecycle stages from the manufacture of investigational medicinal products, technology transfer, commercial manufacturing through to product discontinuation. However the Pharmaceutical Quality System can extend to the pharmaceutical development lifecycle stage as described in ICH Q10, which while optional, should facilitate innovation and continual improvement and strengthen the link between pharmaceutical development and manufacturing activities. ICH Q10 is reproduced in Part III of the Guide and can be used to supplement the contents of this chapter.	GMP	De ontwerpfase is geen onderdeel van GMP maar wel van het Farmaceutisch kwaliteitssysteem. De GMP-Z voegt aan hoofdstukken die de productie betreffen, met Z1 en Z2 richtlijnen toe over de ontwerpfase. De Q10 (in deel III van de GMP) kan nuttig zijn als model van een kwaliteitssysteem voor de bereiding inclusief de ontwerpfase.
1.3 The size and complexity of the company's activities should be taken into consideration when developing a new Pharmaceutical Quality System or modifying an existing one. The design of the system should incorporate appropriate risk management principles including the use of appropriate tools. While some aspects of the system can be company-wide and others site-specific, the effectiveness of the system is normally demonstrated at the site level.	GMP	
1.4 A Pharmaceutical Quality System appropriate for the manufacture of medicinal products should ensure that:	GMP	

GMP item	GMP-Z	Toelichting
(i) Product realisation is achieved by designing, planning, implementing, maintaining and continuously improving a system that allows the consistent delivery of products with appropriate quality attributes;	GMP	
(ii) Product and process knowledge is managed throughout all lifecycle stages;	GMP	
(iii) Medicinal products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of Good Manufacturing Practice;	GMP	
(iv) Production and control operations are clearly specified and Good Manufacturing Practice adopted;	Z 1.4 (iv) Werkzaamheden met betrekking tot productie en kwaliteitscontrole duidelijk zijn gespecificeerd en GMP-Z wordt gehanteerd;	
(v) Managerial responsibilities are clearly specified;	GMP	
(vi) Arrangements are made for the manufacture, supply and use of the correct starting and packaging materials, the selection and monitoring of suppliers and for verifying that each delivery is from the approved supply chain;	GMP	
(vii) Processes are in place to assure the management of outsourced activities.	GMP	
(viii) A state of control is established and maintained by developing and using effective monitoring and control systems for process performance and product quality.	GMP	
(ix) The results of product and processes monitoring are taken into account in batch release, in the investigation of deviations, and, with a view to taking preventive action to avoid potential deviations occurring in the future.	GMP	

GMP item	GMP-Z	Toelichting
(x) All necessary controls on intermediate products, and any other in-process controls and validations are carried out;	GMP	
(xi) Continual improvement is facilitated through the implementation of quality improvements appropriate to the current level of process and product knowledge.	GMP	
(xii) Arrangements are in place for the prospective evaluation of planned changes and their approval prior to implementation taking into account regulatory notification and approval where required;	Z 1.4 (xii) Regelingen beschikbaar zijn voor de prospectieve evaluatie van geplande wijzigingen en hun goedkeur voorafgaand aan implementatie.	Geplande wijzigingen behoeven formeel geen goedkeuring van IGZ maar het vooraf inlichten van IGZ kan voor beide partijen voordelen hebben
(xiii) After implementation of any change, an evaluation is undertaken to confirm the quality objectives were achieved and that there was no unintended deleterious impact on product quality;	GMP	
(xiv) An appropriate level of root cause analysis should be applied during the investigation of deviations, suspected product defects and other problems. This can be determined using Quality Risk Management principles. In cases where the true root cause(s) of the issue cannot be determined, consideration should be given to identifying the most likely root cause(s) and to addressing those. Where human error is suspected or identified as the cause, this should be justified having taken care to ensure that process, procedural or system based errors or problems have not been overlooked, if present. Appropriate corrective actions and/or preventative actions (CAPAs) should be identified and taken in response to investigations. The effectiveness of such actions should be monitored and assessed, in line with Quality Risk Management principles.	GMP	

GMP item	GMP-Z	Toelichting
(xv) Medicinal products are not sold or supplied before a Qualified Person has certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the Marketing Authorisation and any other regulations relevant to the production, control and release of medicinal products;	Z 1.4 (xv) Bereidingen niet ter hand worden gesteld voordat een bevoegde apotheker zich ervan heeft vergewist dat ze zijn bereid en gecontroleerd volgens het productdossier en wettelijke regelingen die relevant zijn voor de bereiding, controle en vrijgifte van geneesmiddelen. Dit kan vooraf gegaan worden door een gedelegeerde of voorlopige vrijgifte.	Zie voor informatie over voorlopige vrijgifte van voorraadbereidingen op grond van onvolledige gegevens GMP-Z H6.17 en over gedelegeerde vrijgifte voor individuele bereidingen GMP-Z Z2.10.
(xvi) Satisfactory arrangements exist to ensure, as far as possible, that the medicinal products are stored, distributed and subsequently handled so that quality is maintained throughout their shelf life;	GMP	
(xvii) There is a process for self-inspection and/or quality audit, which regularly appraises the effectiveness and applicability of the Pharmaceutical Quality System.	GMP	
1.5 Senior management has the ultimate responsibility to ensure an effective Pharmaceutical Quality System is in place, adequately resourced and that roles, responsibilities, and authorities are defined, communicated and implemented throughout the organisation. Senior management's leadership and active participation in the Pharmaceutical Quality System is essential. This leadership should ensure the support and commitment of staff at all levels and sites within the organisation to the Pharmaceutical Quality System.	GMP	Met 'senior management' wordt in een instelling de Raad van Bestuur bedoeld, en in een ziekenhuisapotheek het hoofd van de apotheek. IGZ verwacht dat de RvB aanwezig is bij het eindgesprek van de GMP-Z-inspectie.
1.6 There should be periodic management review, with the involvement of senior management, of the operation of the Pharmaceutical Quality System to identify opportunities for continual improvement of products, processes and the system itself.	GMP	Het doel van een management review is door de beoordeling van diverse geaggregeerde managementinformatie, zoals bijvoorbeeld uitkomsten van interne audits, klachten- en foutenafhandeling en/of monitoringsresultaten, een conclusie te kunnen trekken over de werking van het kwaliteitssysteem. Zonodig kunnen daaruit maatregelen voor verbetering volgen.
1.7 The Pharmaceutical Quality System should be defined and documented. A Quality Manual or	GMP	

GMP item	GMP-Z	Toelichting
equivalent documentation should be established and should contain a description of the quality management system including management responsibilities.		
Good Manufacturing Practice for Medicinal Products		
1.8 Good Manufacturing Practice is that part of Quality Management which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the Marketing Authorisation, Clinical Trial Authorisation or product specification. Good Manufacturing Practice is concerned with both production and quality control. The basic requirements of GMP are that:	1.8-Z GMP-Z is het deel van kwaliteitsmanagement dat zeker stelt dat producten op constante wijze worden bereid en gecontroleerd volgens de normen die toepasselijk zijn voor het bedoelde gebruik, en zoals deze zijn vastgelegd in de product specificaties. GMP-Z behelst zowel bereiding als kwaliteitsbewaking. De basale vereisten van de GMP-Z zijn dat:	
(i) All manufacturing processes are clearly defined, systematically reviewed in the light of experience and shown to be capable of consistently manufacturing medicinal products of the required quality and complying with their specifications;	GMP	
(ii) Critical steps of manufacturing processes and significant changes to the process are validated;	GMP	
(iii) All necessary facilities for GMP are provided including: <ul style="list-style-type: none"> • Appropriately qualified and trained personnel; • Adequate premises and space; • Suitable equipment and services; • Correct materials, containers and labels; • Approved procedures and instructions, in accordance with the Pharmaceutical Quality System; • Suitable storage and transport; 	1.8 (iii)-Z Alle benodigde voorzieningen voor GMP-Z beschikbaar zijn, inclusief: <ul style="list-style-type: none"> - Toepasselijk gekwalificeerd en getraind personeel - Adequate werkruimten - Bruikbare uitrusting en diensten - Correcte materialen, verpakkingen en etiketten - Goedgekeurde procedures en instructies, die accorderen met het farmaceutisch kwaliteitssysteem - Passende opslag en transport 	
(iv) Instructions and procedures are written in an instructional form in clear and unambiguous language, specifically applicable to the facilities provided;	GMP	

GMP item	GMP-Z	Toelichting
(v) Procedures are carried out correctly and operators are trained to do so;	GMP	
(vi) Records are made, manually and/or by recording instruments, during manufacture which demonstrate that all the steps required by the defined procedures and instructions were in fact taken and that the quantity and quality of the product was as expected.	GMP	
(vii) Any significant deviations are fully recorded, investigated with the objective of determining the root cause and appropriate corrective and preventive action implemented;	GMP	
(viii) Records of manufacture including distribution which enable the complete history of a batch to be traced are retained in a comprehensible and accessible form;	GMP	
(ix) The distribution of the products minimises any risk to their quality and takes account of Good Distribution Practice;	GMP	
(x) A system is available to recall any batch of product, from sale or supply;	GMP	
(xi) Complaints about products are examined, the causes of quality defects investigated and appropriate measures taken in respect of the defective products and to prevent reoccurrence.	GMP	

Quality Control	Kwaliteitsbewaking	
1.9 Quality Control is that part of Good Manufacturing Practice which is concerned with sampling, specifications and testing, and with the organisation, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are actually carried out and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be satisfactory. The basic requirements of Quality Control are that:	1.9-Z Kwaliteitsbewaking is dat deel van GMP-Z dat gaat over bemonstering, specificaties en analyse, en over de organisatie, documentatie en vrijgifte procedures, die zeker stellen dat de nodige en relevante tests zijn uitgevoerd en dat materialen niet vrijgegeven worden voor gebruik, en producten niet vrijgegeven worden voor ter hand stelling, voordat de kwaliteit hiervan naar tevredenheid is vastgesteld. Dit kan vooraf gegaan worden door een voorlopige of gedelegeerde vrijgifte. De basale vereisten van kwaliteitsbewaking zijn dat:	Zie voor informatie over voorlopige vrijgifte van voorraadbereidingen op grond van onvolledige gegevens GMP-Z H6.17 en over gedelegeerde vrijgifte voor individuele bereidingen GMP-Z Z2.10.
(i) Adequate facilities, trained personnel and approved procedures are available for sampling and testing starting materials, packaging materials, intermediate, bulk, and finished products, and where appropriate for monitoring environmental conditions for GMP purposes;	1.9 (i)-Z Adequate faciliteiten, getraind personeel en goedgekeurde procedures beschikbaar zijn voor bemonstering en analyse van grondstoffen, verpakkingsmaterialen, (half)fabrikaten en waar van toepassing voor ruimtemonitoring voor GMP-Z doeleinden.	
(ii) Samples of starting materials, packaging materials, intermediate products, bulk products and finished products are taken by approved personnel and methods;	GMP	
(iii) Test methods are validated;	GMP	
(iv) Records are made, manually and/or by recording instruments, which demonstrate that all the required sampling, inspecting and testing procedures were actually carried out. Any deviations are fully recorded and investigated;	GMP	
(v) The finished products contain active ingredients complying with the qualitative and quantitative composition of the Marketing Authorisation or clinical trial authorisation, are of the purity required, and are enclosed within their proper containers and correctly labelled;	1.9(v)-Z De gerede producten actieve geneesmiddelen bevatten, die voldoen en aan de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling, zoals vastgelegd in het productdossier, voldoen aan de Ph. Eur., van de vereiste zuiverheid zijn, en die juist verpakt en geëtiketteerd zijn. Bij individuele bereidingen wordt de controle op de kwantitatieve samenstelling bij het gerede product niet routinematig uitgevoerd.	Het moeten voldoen aan de Ph. Eur. is vastgelegd in het Besluit Geneesmiddelenwet artikel 2. Zie voor verdere informatie over individuele bereidingen GMP-Z Z2.

(vi) Records are made of the results of inspection and that testing of materials, intermediate, bulk, and finished products is formally assessed against specification. Product assessment includes a review and evaluation of relevant production documentation and an assessment of deviations from specified procedures;	GMP	
(vii) No batch of product is released for sale or supply prior to certification by a Qualified Person that it is in accordance with the requirements of the relevant authorisations in accordance with annex 16.	Z 1.9 (vii) Bereidingen niet ter hand worden gesteld voordat een bevoegde apotheker zich ervan heeft vergewist dat ze zijn bereid en gecontroleerd volgens het productdossier en wettelijke regelingen die relevant zijn voor de bereiding, controle en vrijgifte van geneesmiddelen. Dit kan vooraf gegaan worden door een voorlopige vrijgifte.	Zie voor informatie over voorlopige vrijgifte van voorraadbereidingen op grond van onvolledige gegevens GMP-Z H6.17 en over gedelegeerde vrijgifte voor individuele bereidingen GMP-Z Z2.10.
(viii) Sufficient reference samples of starting materials and products are retained in accordance with Annex 19 to permit future examination of the product if necessary and that the sample is retained in the final pack.	1.9 (viii)-Z Van voorraadbereidingen voldoende monsters worden achtergehouden om toekomstig onderzoek mogelijk te maken. Het product wordt hierbij in de eindverpakking bewaard. Van individuele bereidingen worden geen monsters achtergehouden, met uitzondering van extra bereidingen in het kader van monitoring en trendanalyse. Goedgekeurde leveranciers van farmaceutische grondstoffen houden van iedere geleverde charge referentiemonsters achter. Deze zijn beschikbaar voor de ziekenhuisapotheker. Zie ook GMP-Z Annex 19 Referentie- en retentiemonsters.	Van het beoordelingssysteem toeleveranciers van KNMP/NVZA is een auditprotocol beschikbaar. (zie www.knmp.nl).
Product Quality Review	Productkwaliteitsreview	
1.10 Regular periodic or rolling quality reviews of all authorised medicinal products, including export only products, should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process, the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished product, to highlight any trends and to identify product and process improvements. Such reviews should normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews, and should include at least:	1.10 Z Periodiek wordt een productkwaliteitsreview uitgevoerd van de afzonderlijke producten, van productgroepen, bereidingsmethodes, of van processen. Het doel hiervan is om de consistentie van het betreffende proces en de doeltreffendheid van de specificaties van product of proces te verifiëren, trends te signaleren en daarmee verbeteringen van product en/of proces op te sporen. Nieuw ontwikkelde producten moeten wel eens per jaar geëvalueerd worden. Na 3 jaar kan dan op basis van risicoanalyse de frequentie lager worden.	Door de veelheid aan verschillende producten in de ziekenhuisapotheek is een jaarlijkse review van alle producten niet haalbaar. Zie verder GMP-Z hoofdstuk Z1 Ontwerpkwaliteit samenstelling en bereidingsvoorschrift.

(i) A review of starting materials including packaging materials used in the product, especially those from new sources and in particular the review of supply chain traceability of active substances.	1.10 (i)-Z Een review van grondstoffen en verpakkingsmaterialen, speciaal wanneer deze gewijzigd zijn.	Via het beoordelingsstelsel toeleveranciers wordt geaudit op het mogelijk zijn van traceerbaarheid van de herkomst van werkzame stoffen. De beoordelingsrapporten moeten door de verantwoordelijke apotheker worden beoordeeld.
(ii) A review of critical in-process controls and finished product results.	GMP	
(iii) A review of all batches that failed to meet established specification(s) and their investigation.	GMP	
(iv) A review of all significant deviations or non-conformances, their related investigations, and the effectiveness of resultant corrective and preventive actions taken.	GMP	
(v) A review of all changes carried out to the processes or analytical methods.	GMP	
(vi) A review of Marketing Authorisation variations submitted, granted or refused, including those for third country (export only) dossiers.	Niet van toepassing	
(vii) A review of the results of the stability monitoring programme and any adverse trends.	GMP	
(viii) A review of all quality-related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time.	GMP	
(ix) A review of adequacy of any other previous product process or equipment corrective actions.	GMP	
(x) For new marketing authorisations and variations to marketing authorisations, a review of post-marketing commitments.	Niet van toepassing	
(xi) The qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. HVAC, water, compressed gases, etc.	1.10 (xi) De kwalificatie status van relevante apparatuur en voorzieningen, zoals HVAC, water, gassen etc, voor zover het review van een proces betreft.	Door de veelheid aan verschillende producten in de ziekenhuisapotheek wordt de kwalificatie status als onderdeel van de proces validatie meegenomen.

(xii) A review of any contractual arrangements as defined in Chapter 7 to ensure that they are up to date.	GMP	
<p>1.11 The manufacturer and, where different, marketing authorisation holder should evaluate the results of the review and an assessment made as to whether corrective and preventive action or any revalidation should be undertaken, under the Pharmaceutical Quality System. There should be management procedures for the ongoing management and review of these actions and the effectiveness of these procedures verified during self-inspection.</p> <p>Quality reviews may be grouped by product type, e.g. solid dosage forms, liquid dosage forms, sterile products, etc. where scientifically justified.</p> <p>Where the marketing authorisation holder is not the manufacturer, there should be a technical agreement in place between the various parties that defines their respective responsibilities in producing the product quality review.</p>	<p>1.11 Z De bevoegd apotheker moet de resultaten van het review beoordelen en vaststellen of correctieve en preventieve acties nodig zijn of dat hervalidatie vereist is, het farmaceutisch kwaliteitssysteem volgend. De afhandeling en evaluatie deze acties moet vastgelegd zijn in een procedure. De effectiviteit van deze procedure moet worden geverifieerd bij zelfinspectie.</p> <p>Kwaliteitsreviews kunnen worden gegroepeerd op product type, zoals vaste toedieningsvormen, vloeibare toedieningsvormen, steriele producten etc., voor zover wetenschappelijk beoordeeld.</p>	Binnen de GMP-Z is het niet toegestaan om een bereiding geheel of gedeeltelijk uit te besteden.
Quality Risk Management	Kwaliteitsrisicomanagement	
1.12 Quality risk management is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the medicinal product. It can be applied both proactively and retrospectively.	GMP	
<p>1.13 The principles of quality risk management are that:</p> <p>i) The evaluation of the risk to quality is based on scientific knowledge, experience with the process and ultimately links to the protection of the patient</p> <p>ii) The level of effort, formality and documentation of the quality risk management process is commensurate with the level of risk Examples of the processes and applications of quality risk management can be found inter alia in ICH Q9 which is reproduced in Part III of the Guide.</p>	GMP	