



Inspectie voor de Gezondheidszorg
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Eindrapport van het GMP
inspectiebezoek aan Ansynth Service B.V.
te Roosendaal, op 25 januari 2017

Utrecht, 2017

Naam van product(en) en farmaceutische vorm(en):**1. Geïnspecteerde site(s):**

Ansynth Service B.V.
Jan Vermeerlaan 204
4703 LE Roosendaal

2. Activiteiten:

	Humaan	Veterinair	IMP
Fabrikant van eindproduct(en)			
Steriel	☐	☐	☐
Niet-steriel	☐	☐	☐
Biologisch	☐	☐	☐
Sterilisatie van excipient, actieve substantie of geneesmiddel	☐	☐	☐
Primair verpakken	☐	☐	☐
Secundair verpakken	☐	☐	☐
Controlelaboratorium	☒	☐	☐
Importeren	☐	☐	☐
Vrijgifte	☐	☐	☐
Opslag en distributie	☐	☐	☐
Produceren van actieve stof	☐	☐	☐
Anders:	☐	☐	☐

3. Datum van inspectie:

25 januari 2017

4. Inspecteur(s):

Mevrouw drs. A.E. Nicia

De heer drs. G.J. van Ringen

Expert(s):

Naam van expert/assessor: Niet van toepassing

5.**Nummer vergunning(en)**

☒ 102275 EL

Farmatec aanvraagnummer nieuwe vergunning

☐

Farmatec aanvraagnummer wijziging bestaande vergunning

☐

API Registratie

☐ Importeur

EMA referentienummer

☐

Meldingnummer

☐

6. Datum vorige inspectie:

8 juli 2014

Naam van inspecteur(s) vorige inspectie:

De heer drs. M.G.A.M. Moester

7. Introductie:

Korte beschrijving van het bedrijf en haar activiteiten.

Ansynth Service B.V. (Ansynth) is een controlelaboratorium dat verschillende soorten analyses uitvoert op voorlopers van APIs, APIs en eindproducten. De reikwijdte van de inspectie was beperkt tot de analyses die uitgevoerd worden op eindproducten, te weten aminozuuranalyse.

Belangrijke veranderingen sinds de vorige inspectie:

- Per 1 september 2016 vervult de heer Mooren voor één dag in de week de functie van Quality Assurance Manager ter vervanging van de heer Blom.
- Het postadres van Ansynth is gewijzigd naar het adres van de fysieke locatie van het laboratorium.
- In 2017 zal het laboratorium moeten verhuizen naar een nieuwe locatie i.v.m. de sloop van het huidige pand.

Internationale samenwerking:

☐ De Competent Authority van het land waar de inspectie plaatsvond was <niet> geïnformeerd en nam <niet> deel aan de inspectie.

☒ Niet van toepassing

8. Doel en reden van de inspectie:

☒ GMP

☐ API-GMP

Toelichting:

Ontvangen documenten:

* SMF

Toetsingskader:

☒ Geneesmiddelenwet , Regeling Geneesmiddelenwet .

☐ Wet Dieren, Besluit diergeneesmiddelen, Regeling diergeneesmiddelen.

☒ EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use (EUDRALEX Volume 4).

☒ EU Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use

☐ EU Guidelines for Good Manufacturing Practice: part II Basic requirements for active substances use as starting materials (EUDRALEX Volume 4).

☐ EU Guidelines for Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use

☐ Anders:

9. Geïnspecteerde activiteiten:

Farmaceutisch kwaliteitssysteem, personeel, gebouw en apparatuur, documentatie, kwaliteitsbewaking, uitbestede activiteiten, klachten en zelfinspectie.

Niet geïnspecteerde activiteiten:

Niet van toepassing.

10. Bij inspectie aanwezige medewerkers:

- De heer Mooren, Quality Assurance Manager
- De heer Van Gool, Quality Officer
- De heer Van Wuyckhuyse, Laboratory Manager

11. Observaties en bevindingen van de inspecteur(s), en tekortkomingen:

11.0 Follow-up tekortkomingen vorige inspectie.

In dit onderdeel zijn de kritische en/of belangrijke tekortkomingen in het rapport van het bezoek van 8 juli 2014 herhaald met in *cursief* een beschrijving van de situatie, zoals aangetroffen tijdens de inspectie van 25 januari 2017. Aan het eind van elke tekortkoming volgt een conclusie welke **vet** is weergegeven.

Er waren geen kritische tekortkomingen geconstateerd.

Belangrijke tekortkomingen

1. Het systeem voor continue verbetering functioneert nog altijd onvoldoende. (EU-GMP 1.10; Annex 15: 43)

Als voorbeelden zijn gezien:

- Er is geen procedure voor het beoordelen van aanvragen voor het analyseren van nieuwe producten.
- Wijzigingen in apparatuur worden niet steeds behandeld als changes. Waar wel een change gegenereerd wordt, duurt het soms heel lang voordat deze wordt doorgevoerd.
- De beslissing om na onderhoud aan apparatuur een herkwalificatie uit te voeren, is niet behandeld als een change.
- Niet alle elementen van GMP Hoofdstuk 1, onderdeel 10 worden meegenomen in de PQR's. De wijze van vastlegging, op CAPA formulieren, is verwarrend.

Voor de beschrijving van de situatie, zoals aangetroffen tijdens de inspectie, zie sectie 11.1.

Deze tekortkoming is gedeeltelijk opgelost. Restpunten zijn opgenomen in overige tekortkomingen.

2. Validatie en hervalidatie is niet georganiseerd op een inzichtelijke manier. (EU-GMP 1.9 (iii); Annex 15: 4)

Voorbeelden daarvan zijn:

- Er is geen Validatie Master Plan met een actueel overzicht van de validatiestatus van analytische methoden. Er is in de praktijk geen bewaking van het moment van hervalidatie.
- De termijn van hervalidatie is 5 jaar, maar daarbij wordt om onduidelijke redenen soms gerekend vanaf de datum van wijziging van validatieprotocollen of van validatie-SOP's.
- Herkwalificatie van apparatuur is sinds juli 2013 gekoppeld aan het jaarlijks onderhoud. Er is geen overzicht van beschikbare apparatuur en de kwalificatiestatus. Met de formulieren waarmee apparatuur wordt vrijgegeven na onderhoud is de herkwalificatie niet is geborgd.

Voor de beschrijving van de situatie, zoals aangetroffen tijdens de inspectie, zie sectie 11.3 en 11.6.

Deze tekortkoming is opgelost.

3. De wijze waarop de temperatuurverdelingstudies in de koelkast zijn gedaan, geeft geen garantie dat monsters binnen de range van 2-8°C worden opgeslagen. De registratiethermometer lijkt niet te liggen op de worst case locatie. (EU-GMP 3.2.1)

Voor de beschrijving van de situatie, zoals aangetroffen tijdens de inspectie, zie sectie 11.3.

Deze tekortkoming is gedeeltelijk opgelost. Het resterende is een overige tekortkoming.

Er waren geen overige tekortkomingen geconstateerd tijdens de inspectie van 8 juli 2014.

11.1 Farmaceutisch kwaliteitssysteem

Afwijkingen en Out Of Specification (OOS) resultaten worden afgehandeld en vastgelegd volgens SOP GDPASDEV versie 21 N. In 2016 zijn tien deviaties vastgelegd; twee OOS en acht afwijkingen. De afhandeling van een OOS (DEV16004) en een afwijking (DEV16002) zijn bekeken. De afwijking betrof een vermoedelijke contaminatie van het monster. Naar aanleiding van deze afwijking is een CAPA gedefinieerd, namelijk herevaluatie van de schoonmaakprocedure. Er is geen systeem om CAPA's op een gestructureerde wijze te bewaken.

De procedure voor wijzigingen (GPDASGCC versie 13N) en de documentatie van wijziging GCC00423 zijn ingezien. Hierover zijn geen opmerkingen gemaakt.

Er is geen procedure die de benodigde activiteiten beschrijft voor de introductie van de aminozuuranalyse van een nieuw product in de GMP omgeving.

Gezien de activiteiten van Ansynth is gekozen om de managementreview en de PQR te combineren tot één review genaamd PQR. Het concept van de PQR over 2016 is ingezien. In de PQR worden alle relevante onderwerpen gereviewd. Echter, de vastlegging van uitkomsten van de review van het onderdeel 'wijzigingen' is te summier.

11.2 Personeel

Nieuwe analisten worden getraind on-the-job. Daarnaast ontvangen ze externe cursussen over aminozuuranalyse en GMP. Vastgelegd is dat minimaal eens per vijf jaar een GMP cursus gevolgd moet worden. Voor het lezen en begrijpen van een procedure wordt een register per SOP getekend. Indien een nieuwe versie van een procedure dusdanige wijzigingen bevat dat een training nodig is, wordt de training van deze procedure ook vastgelegd in het trainingsrecord. Het trainingrecord van één medewerker is ingezien. Deze zag er overzichtelijk en compleet uit.

Ten aanzien van de training van personeel zijn de volgende tekortkomingen geconstateerd:

- Er zijn geen eisen voor herkwalificatie gedefinieerd.
- Updates van de GMP worden niet structureel gescreend op relevantie voor Ansynth en de noodzaak van training in de verandering. Zoals bijvoorbeeld de laatste inzichten met betrekking tot data-integriteit.

11.3 Gebouwen en apparatuur

Het laboratorium is klein en overzichtelijk, bestaande uit twee labruimtes, een opslagruimte, een keuken en kantoorruimte. De ruimtes zijn adequaat voor de voorziene activiteiten.

Een overzicht van de apparatuur en de kwalificatiestatus is beschikbaar. Er is geen nieuwe apparatuur aangeschaft sinds de vorige inspectie.

Eens per jaar vindt onderhoud plaats aan de aminozuuranalysatoren. Deze apparaten worden na preventief onderhoud (PM) vrijgegeven voor gebruik, waarna een volledige herkwalificatie plaatsvindt. Dit wordt vastgelegd in de logboeken van de individuele apparaten. Op het apparaat wordt de datum van vrijgifte voor gebruik genoteerd. Er is echter geen maximum gesteld aan de periode tussen de vrijgifte voor gebruik en de herkwalificatie.

De temperatuur van de koelkasten en de vriezer wordt continu gemeten met min-max thermometers die elke dag worden afgelezen. De resultaten worden genoteerd in het logboek. Eens per jaar worden de koelkasten geherkwalificeerd. Onderdeel van deze herkwalificatie is een temperatuurverdelingstudie. Uit de resultaten wordt echter niet een conclusie getrokken over de locatie van de routine temperatuurlogger.

11.4 Documentatie

De documenten in het kwaliteitshandboek worden adequaat gecontroleerd. Elektronische data wordt adequaat geback-up't. Er is geen kloofanalyse en risicoanalyse vastgelegd met betrekking tot de laatste inzichten rondom data-integriteit.

11.5 Productie

Niet van toepassing.

11.6 Kwaliteitsbewaking

Het proces van monsterontvangst, monsteropslag, analyse, berekening en controle is besproken. Monsters worden slechts voor intern gebruik opgeslagen. Opslag van retain monsters vindt plaats bij de opdrachtgevers.

De validatiestatus van analysevoorschriften wordt bewaakt in een overzicht. Vijf jaar na de validatie wordt de opdrachtgever gevraagd of een hervalidatie van de methode gewenst is. Indien dit niet het geval is, wordt op basis van de kwalificatie van het apparaat besloten of de methode als gevalideerd kan worden beschouwd.

11.7 Uitbestede activiteiten

QA contracten met een tweetal opdrachtgevers zijn ingezien:

- QA contract tussen Ansynth en Almac Sciences Ltd. Hierover zijn geen opmerkingen gemaakt.
- QA contract tussen Ansynth en JSC Grindeks. De verantwoordelijkheden omtrent OOS resultaten, deviaties, wijzigingen en transport zijn niet (eenduidig) belegd.

11.8 Klachtenbehandeling, productdefecten en terugroepen van producten

In 2016 zijn vijf klachten ontvangen. Over de afhandeling van de klachten zijn geen opmerkingen gemaakt.

11.9 Zelfinspectie

Vier keer per jaar worden zelfinspecties uitgevoerd. Deze vinden onaangekondigd plaats en de auditor bepaalt de onderwerpen per zelfinspectie. Hierbij komen alle onderwerpen minimaal één keer per jaar aan bod. De uitkomsten van de zelfinspecties worden vastgelegd.

11.10 Distributie en verzending

Niet van toepassing.

11.11 Site Master File

☐ Er was geen Site Master File beschikbaar

☒ Er was een Site Master File beschikbaar, versie 22N , gedateerd 20-09-2016. Ondergetekenden beoordelen deze SMF als voldoende. Bijlage 5 moet echter geactualiseerd worden.

12. Overige zaken:

12.1 Andere specifieke zaken

Gesproken is over het omzetten van de Aanwijzing Laboratorium in een fabrikantenvergunning met uitsluitend de activiteiten "kwaliteitscontrole". Het EU-format voor de fabrikantenvergunning biedt de mogelijkheid om alleen kwaliteitscontrole-activiteiten te vergunnen. Hiermee is de noodzaak voor het in stand houden van een nationaal systeem (ALAB) vervallen. De Geneesmiddelenwet zal op dit punt worden gewijzigd.

Voor de volledigheid wordt Ansynth gewezen op het feit dat een fabrikantenvergunning slechts verstrekt kan worden indien Ansynth testen uitvoert die onderdeel uitmaken van de vrijgifte specificatie van eindproducten voor de Europese markt.

Verder is aangegeven dat nieuwe GMP certificaten niet meer verstrekt kunnen worden op basis van een ALAB, maar alleen op basis van een fabrikantenvergunning.

12.2 Wettelijke bepalingen (bevindingen)

Niet van toepassing.

12.3 Vragen naar aanleiding van de beoordeling van een aanvraag voor een handelsvergunning (marketing authorisation)

Niet van toepassing.

12.4 Monsternamen door inspecteur

Niet van toepassing.

13. Verspreiding van het rapport:

- ☒ Openbaarmaking: www.igz.nl
- ☒ IGZ
- ☐ CBG-MEB Bureau Diergeneesmiddelen
- ☒ Bedrijf (geïnspecteerde)
- ☐ European Medicines Agency
- ☐ Anders:

14. Lijst van bijlage(n):

Definition of Significant GMP Deficiencies.

15. Lijst van tekortkomingen:

GMP tekortkomingen:

15.1 Kritische

Er zijn geen kritische tekortkomingen geconstateerd.

15.2 Belangrijke

Er zijn geen belangrijke tekortkomingen geconstateerd.

15.3 Overige

15.3.1 Er is geen systeem om CAPA's op een gestructureerde wijze te bewaken.
(EU GMP 1.4 (xiv))

15.3.2 Er is geen procedure die de benodigde activiteiten beschrijft voor de introductie van de aminozuuranalyse van een nieuw product in de GMP omgeving.
(EU GMP 1.4 (xii))

15.3.3 De vastlegging van de review van het onderdeel 'wijzigingen' in de PQR is te summier.
(EU GMP 1.10 (v))

15.3.4 Ten aanzien van de training van personeel is het volgende opgemerkt:

- a. Er zijn geen eisen voor herkwalificatie gedefinieerd.
- b. Updates van de GMP worden niet structureel gescreend op relevantie voor Ansynth en de noodzaak van training in de verandering. Zoals bijvoorbeeld de laatste inzichten met betrekking tot data-integriteit.

(EU GMP 2.11)

15.3.5 Ten aanzien van de herkwalificatie van apparatuur zijn de volgende tekortkomingen geconstateerd:

- a. Er is geen maximum gesteld aan de periode tussen de vrijgifte voor gebruik en de herkwalificatie van de aminozuuranalysatoren.
- b. Uit de resultaten van de temperatuurverdelingstudie wordt geen conclusie getrokken over de locatie van de routine temperatuurlogger.

(EU GMP Annex 15 § 4.2)

15.3.6 Er is geen kloofanalyse en risicoanalyse vastgelegd met betrekking tot de laatste inzichten rondom data-integriteit.
(EU GMP principle, Annex 11 §1)

- 15.3.7 In het QA contract met JSC Grindeks zijn de verantwoordelijkheden omtrent OOS resultaten, deviaties, wijzigingen en transport niet (eenduidig) belegd.
(EU GMP 7.14 en 7.16)

Andere tekortkomingen en aanbevelingen:

15.4 Wettelijke

Er zijn geen wettelijke tekortkomingen geconstateerd.

15.5 Aanbevelingen

Niet van toepassing.

16. Commentaar van de inspecteurs op de reactie van bedrijf op de tekortkomingen:

Niet van toepassing.

Aanbevelingen voor verdere acties door bedrijf:

Niet van toepassing.

17. Samenvatting en conclusie:

Op grond van bovenstaande concluderen de leden van het inspectieteam dat Ansynth Service B.V., locatie Jan Vermeerlaan 204 te Roosendaal, wat betreft de geïnspecteerde activiteiten:

- ☒ voldoet aan GMP.
- ☐ voldoet aan GMP indien het plan van aanpak met betrekking tot de tekortkomingen als voldoende is beoordeeld.
- ☐ niet voldoet aan GMP.

Volgende inspectie

Bij de volgende inspectie zal beoordeeld worden of de tekortkomingen door uw bedrijf voldoende zijn gecorrigeerd en de genomen maatregelen zijn geïmplementeerd en worden nageleefd.

Afsluiten inspectie

Met dit rapport wordt het inspectiebezoek van 25 januari 2017 afgesloten.

Handtekening:

Datum: 3 april 2017

Naam: Mevrouw drs. A.E. Nicia

Senior Inspecteur

Organisatie: IGZ

Handtekening:

Datum: 3 - apr. 2017

Naam: De heer drs. G.J. van Ringen

Coördinerend/Specialistisch Senior Inspecteur

Organisatie: IGZ

Definition of Significant Deficiencies

1 Critical Deficiency:

A deficiency which has produced, or leads to a significant risk of producing either a product which is harmful to the human or veterinary patient or a product which could result in a harmful residue in a food producing animal.

2 Major Deficiency:

A non-critical deficiency:

which has produced or may produce a product, which does not comply with its marketing authorisation;

or

which indicates a major deviation from EU Good Manufacturing Practice;

or

(within EU) which indicates a major deviation from the terms of the manufacturing authorisation;

or

which indicates a failure to carry out satisfactory procedures for release of batches or (within EU) a failure of the Qualified Person to fulfil his legal duties;

or

a combination of several "other" deficiencies, none of which on their own may be major, but which may together represent a major deficiency and should be explained and reported as such;

3. Other Deficiency:

A deficiency, which cannot be classified as either critical or major, but which indicates a departure from good manufacturing practice.

(A deficiency may be "other" either because it is judged as minor, or because there is insufficient information to classify it as a major or critical).