

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Eindrapport van het GMP/GDP/API
inspectiebezoek aan DHL Supply Chain B.V.
te Nijmegen, op 24 april 2018

Utrecht, 2018

Naam van product(en) en farmaceutische vorm(en):	Diverse producten			
1. Geïnspecteerde site(s):	DHL Supply Chain (Netherlands) B.V. Bijsterhuizen 11-27 6546 AR Nijmegen			
2. GMP activiteiten:		Humaan	Veterinair	IMP
	Fabrikant van Eindproduct(en)			
	Steriel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Niet-steriel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Biologisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Sterilisatie van excipient, actieve substantie of geneesmiddel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Primair verpakken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Secundair verpakken	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Controlelaboratorium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Importeren	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Vrijgifte	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Opslag en distributie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Produceren van actieve stof	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Anders:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GDP activiteiten:	<input type="checkbox"/> Aanschaffen (inkoop, eigenaarschap) <input checked="" type="checkbox"/> Opslag (eigen opslag, niet uitbesteed) <input checked="" type="checkbox"/> Afleveren (fysiek afleveren/verkoop niet uitvoeren) <input checked="" type="checkbox"/> Uitvoeren (fysiek afleveren/verkoop buiten de EER) <input type="checkbox"/> Bemiddelaar/Broker <input type="checkbox"/> Andere activiteiten:			
3. Datum van inspectie:	24 april 2018			
4. Inspecteur (s):			
Expert (s):	Naam van expert/assessor: Niet van toepassing.			
5. Inspectie				
Nummer vergunning (en)	<input checked="" type="checkbox"/> F 4564	<input checked="" type="checkbox"/> G 108945		
Farmatec aanvraagnummer	<input type="checkbox"/>			
Nieuwe vergunning	<input type="checkbox"/>			
Farmatec aanvraagnummer	<input type="checkbox"/>			
Wijziging bestaande vergunning	<input type="checkbox"/>			
API registratie	<input checked="" type="checkbox"/> API 6989			
EMA Referentienummer	<input type="checkbox"/>			
Meldingnummer	<input type="checkbox"/>			

6. Datum vorige inspectie 21 april 2015

Naam van inspecteur(s) ...

...

7. Introductie

Korte beschrijving van het bedrijf en haar activiteiten.

DHL Supply Chain (Netherlands) B.V. (hierna DHL Supply Chain) is een logistieke dienstverlener voor klanten in life science en health care. Onder deze klanten bevinden zich ... farmaceutische bedrijven. Daarnaast biedt DHL Supply Chain de service van secundair verpakken.

F-vergunning:

DHL Supply Chain voert secundaire verpakkingsactiviteiten voor verscheidene opdrachtgevers met zowel geregistreerde geneesmiddelen als geneesmiddelen voor onderzoek. De batchgrootte kan variëren van ... tot ... eenheden en de verpakkingsactiviteiten gebeuren handmatig. De meeste verpakkingsactiviteiten (ongeveer ... vinden plaats in opdracht van één opdrachtgever ... in een dedicated productiegebied. De verpakkingsactiviteiten van de andere opdrachtgevers worden in een ander productiegebied uitgevoerd. Beide productiegebieden worden regelmatig gebruikt; de ... manufacturing area dagelijks en de CP&S een aantal keer per week.

Het secundair verpakken van geneesmiddelen voor onderzoek is een beperkte activiteit en bestaat uit het uit de voorraad nemen van geregistreerde geneesmiddelen en deze labels voor klinisch onderzoek.

G-vergunning:

DHL Supply Chain verzorgt voor verschillende opdrachtgevers de opslag en distributie van geneesmiddelen. Hiervoor beschikt zij over opslagfaciliteiten voor de opslag van geneesmiddelen bij 15-25°C, 2-8°C en -20°C, -40°C en -80°C. Vervoer van geneesmiddelen naar de klant van de opdrachtgever is uitbesteed door DHL Supply Chain.

API-registratie:

DHL Supply Chain verzorgt voor verschillende opdrachtgevers de opslag en distributie van grondstoffen. Dit is een zeer beperkte activiteit wat zij doet in opdracht van opdrachtgevers waarvoor zij ook geneesmiddelen hebben opgeslagen. Vervoer van API's naar de klant van de opdrachtgever is uitbesteed door DHL Supply Chain.

Belangrijkste veranderingen sinds de vorige inspectie:

- API registratie.
- Personele wijzigingen in RP, QPs en QA manager.
- Aanschaf en in gebruik name van -40°C en -80°C vriezers.
- Aanschaf en in gebruik name van Printrobot.
- In gebruik maken van digitaal systeem voor documentbeheer, trainingsbeheer en CAPA's ...
- Update versie BMS ...

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

Good Manufacturing Practice GMP

Good Distribution Practice GDP

Toelichting:

Niet van toepassing.

Ontvangen documenten:

- Site Master File SMF-00061 V11 Uncontrolled Copy
- SOP Index DHL incl. Production Template
- Batches geproduceerd CPS 2015 tot heden – ...
- Batches geproduceerd CPS 2015 tot heden – ...
- Batches geproduceerd CPS 2015 tot heden – ...
- Batches geproduceerd CPS 2015 tot heden – ...
- Batches geproduceerd CPS 2015 tot heden – ...
- Batches geproduceerd CPS 2015 tot heden – ...
- Batches geproduceerd CPS 2015 tot heden – ...
- Batches geproduceerd CPS 2015 tot heden – ...
- Batches geproduceerd t.b.v. Shire 2015 tot heden – ...
- Batches geproduceerd t.b.v. Shire 2015 tot heden – ...
- Batches geproduceerd t.b.v. Shire 2015 tot heden – ...
- Batches geproduceerd t.b.v. Shire 2015 tot heden – ...
- Batches geproduceerd t.b.v. Shire 2015 tot heden – ...
- Batches geproduceerd t.b.v. Shire 2015 tot heden – ...
- Presentation for Audits 2018

Toetsingskader:

- Geneesmiddelenwet en 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:

Nr.	Onderwerp/activiteit	Nr.	Onderwerp/activiteit
<input checked="" type="checkbox"/> 1 11.1	Farmaceutisch kwaliteitssysteem	<input checked="" type="checkbox"/> 9 11.8	Uitbestede activiteiten
<input checked="" type="checkbox"/> 2 11.2	Personeel	<input checked="" type="checkbox"/> 10 11.9	Klachten
<input checked="" type="checkbox"/> 3 11.3	Bedrijfsruimte en uitrusting.	<input type="checkbox"/> 11 11.9	Retouren
<input checked="" type="checkbox"/> 4 11.4	Documentatie	<input type="checkbox"/> 12 11.9	Vervalsingen

<input checked="" type="checkbox"/>	5 11.5	Productie	<input checked="" type="checkbox"/>	13 11.9	Recalls
<input type="checkbox"/>	6 11.6	Kwaliteitsbewaking	<input type="checkbox"/>	14 11.10	Zelfinspecties
<input checked="" type="checkbox"/>	7 11.7	Activiteiten: Kwalificatie leveranciers/ opdrachtgevers en klanten	<input checked="" type="checkbox"/>	15 11.11	Vervoer
<input checked="" type="checkbox"/>	8 11.7	Activiteiten: Ontvangst, opslag, orderpicking, verzendklaar zetten, leveringen en vernietigen	<input checked="" type="checkbox"/>	16 11.12	Site Master File

De onderdelen die zijn voorzien van een “√” zijn onderwerp geweest van inspectie.

Niet geïnspecteerde activiteiten:

Retouren, vervalsingen, en zelfinspectie.

Kwaliteitsbewaking is niet van toepassing.

10. Bij inspectie aanwezige medewerkers

- ... Head of QA/RCR Benelux and Denmark
- ... QA Manager
- ... QA Specialist
- ... QA Administration & Support Officer Healthcare
- ... General Manager Opening en sluiting
- ... Business Process Manager Opening en sluiting
- ... HSE Specialist Opening en sluiting
- ... HR Business Partner Opening en sluiting
- ... Commercial Controller Opening
- ... Operations Manager Opening en sluiting
- ... Qualified Person (extern) Opening en sluiting
- ... QA Specialist
- ... Head of Production
- ... QA Specialist
- ... Warehouse Supervisor

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

11.0 Follow-up tekortkomingen vorige inspectie

In dit onderdeel zijn de kritische en/of belangrijke tekortkomingen in het rapport van het bezoek van 21 april 2015 herhaald met in *cursief* een beschrijving van de situatie, zoals aangetroffen tijdens de inspectie van 24 april 2018. Aan het eind van elke tekortkoming volgt een conclusie welke **vet** is weergegeven.

De belangrijke tekortkoming was:

Er is niet met alle vervoerders, die door DHL worden ingeschakeld, een (ondertekende) kwaliteitsovereenkomst aanwezig. De aandacht voor temperatuurmapping van de vrachtwagens die worden ingezet, is te beperkt. (EU GDP 9.2.).

Er zijn ondertekende kwaliteitsovereenkomsten beschikbaar met alle vervoerders waarin temperatuurmapping is opgenomen.

De belangrijke tekortkoming is hiermee voldoende gecorrigeerd.

De 'overige' tekortkomingen zijn niet herhaald. In het betreffende onderdeel in hoofdstuk 15 van dit rapport zijn de tekortkomingen (kritisch, belangrijk en of overige) weergegeven die onvoldoende zijn gecorrigeerd

11.1 Farmaceutisch kwaliteitssysteem

Besproken/Bekeken:

- De wijze waarop het functioneren van het kwaliteitssysteem wordt gemonitord en bijgestuurd.
- Change N1-315 gedateerd 27-06-2016: betreft introductie van een nieuw product. Dit is een overkoepelende change waarin alle benodigde acties inclusief de introductie van een printrobot beschreven staan. De change is op 16 April 2018 afgerond. Als onderdeel van deze changes zijn ook de PQ/PV rapporten van de printrobot beoordeeld (DSC-NL/NMG/VAL/CTD/170 rev 1.0, DSC-NL/NMG/VAL/CTD/177 rev 1.0 en DSC-NL/NMG/VAL/CTD/195 rev 3.0).
- Change N1-324 gedateerd 13-09-2016: betreft installatie van zes – 40°C vriezers die zijn aangeschaft voor de opslag van één product met een bewaarvoorschrift < - 25°C. Voor de ingebruikname van de vriezers voor de opslag van dit product is een risico assessment en een temperatuurmapping uitgevoerd. Hierover waren geen opmerkingen.
- De wijze waarop verpakopdrachten worden aangenomen en uitgevoerd.
DHL Supply Chain voert bij een verzoek tot ompakken geen volledige check uit of DHL Supply Chain voldoet aan alle relevante wetgeving om de opdracht te mogen uitvoeren. Zo wordt niet nagaan of DHL Supply Chain vermeld wordt als secundaire verpakker in het registratiedossier c.q. IMPD voor routinematige verpakactiviteiten of dat er toestemming is van de bevoegde autoriteit in het land van bestemming voor eenmalige verpakactiviteiten. Tijdens de inspectie kon van een uitgevoerde verpakactiviteit niet worden aangegeven of aan deze voorwaarde was voldaan.
- Deviaties:
 - CAPA-02624 temperatuurexcursie bij gebruik van koelelementen tijdens vervoer. Hierbij is door de opdrachtgever een risico- en impactassessment uitgevoerd waaruit bleek dat er geen gevolgen waren voor de kwaliteit van het geneesmiddel.
 - CAPA-02840 training incident waarbij een medewerker niet op tijd een hertraining had gehad die als nog heeft plaatsgevonden.

De registratie en opvolging van beide deviaties zijn akkoord bevonden.

Tekortkomingen:

De vastlegging van de uitgevoerde acties naar aanleiding van de introductie van een nieuw product, change N1-315 is onvoldoende. Op basis van de documentatie van de change waren de volgende punten onduidelijk:

- *Het moment waarop de printrobot in gebruik is genomen en op welke gronden. Op basis van de documentatie van de change lijkt het systeem na afronding in gebruik genomen te zijn, terwijl de performance kwalificatie al een jaar eerder heeft plaatsgevonden.*
- *De reden dat de performance kwalificatie in drie delen is uitgevoerd.*
- *De wijze waarop de afwijkende resultaten tijdens de PQ/PV van de printrobot is afgehandeld, aangezien geen deviaties voor deze afwijkingen zijn gedocumenteerd.*
- *De reden dat de afrondingstermijn is verlengd en dat de afronding na de laatstgenoemde datum heeft plaatsgevonden.*

DHL Supply Chain heeft niet van alle aangenomen opdrachten helder of deze opdrachten in lijn zijn met relevante wetgeving en het registratiedossier c.q. IMPD.

11.2 Personeel

Besproken/Bekeken:

- Aanwezigheid en oproepbaarheid QP's.
- Trainingsdossier QP ...
- Demonstratie van planning, registratie en tracking van trainingen in ...
- Functie beschrijving RP: deze is in april 2018 aangepast en is conform de eisen in de GDP richtsnoer.

Tekortkoming:

In de trainingsdossiers van de ingehuurdde QP's ontbreken de certificaten van extern gevolgde trainingen. Hierdoor zijn de dossiers niet compleet en is niet voldoende gedocumenteerd dat de consultants adequaat opgeleid en getraind zijn.

11.3 Bedrijfsruimten en uitrusting

Besproken/Bekeken:

- Tijdens de rondgang zijn de volgende ruimtes bezocht: Hal 5.0 Outbound, Hal 6.0 Inbound, Hal 3.1 met - 80°C vriezers (NMG I – T116, NMG I – T117, NMG I – T120), Hal 7.1 met - 40°C vriezers (NMG I – T112, NMG I – T113, NMG I – T111, NMG I – T110), Koelcel 2 – 8 °C (NMG 1 7.1 WH006), Hal 6.2 Productieruimtes ..., Hal 5.1 CP&S.
- Tijdens de rondgang zijn besproken: schoonmaak, toegangscontrole, temperatuurbeheersing, monitoring en alarmering.
- Het computersysteem ...

DHL Supply Chain beschikt over twee afzonderlijke productiegebieden voor secundair verpakken. De ... manufacturing area wordt uitsluitend gebruikt voor verpakactiviteiten van opdrachtgever CP&S wordt gebruikt voor verpakactiviteiten van de andere opdrachtgevers.

Alle koelkasten, vriezers en anderszins temperatuur- en vochtigheid gecontroleerde ruimtes zijn aangesloten op een building monitoring system. De kwalificatie van een nieuwe -40°C vriezer is bekeken in het kader van een change. Zie sectie 11.1.

De kwalificatie van de ... is beoordeeld in het kader van een change. Zie 11.1.

... is geïmplementeerd vanuit het hoofdkantoor van DHL Supply Chain. Op het moment van de inspectie werden de modules voor documentbeheer, training en deviaties en CAPA's gebruikt. In de toekomst gaan ook de modules changes en audits geïmplementeerd gaan worden. Het gecomputeriseerde systeem is gevalideerd conform GAMP5 door het hoofdkantoor. Het validatierapport is aanwezig in Nijmegen. Dit rapport is niet ingezien tijdens de inspectie.

Tekortkoming:

In de personensluis leidend naar Hal 5.1 PC&S zijn de volgende tekortkomingen geconstateerd:

- Ondanks dat de kleedinstructie handwassen voorschrijft is geen wasbak aanwezig in de personensluis.*
- Op het moment van de inspectie was een zebraprinter aanwezig zonder identificatienummer of statusaanduiding.*

11.4 Documentatie

Besproken/Bekeken:

- Demonstratie van activiteiten in ...
- Batch record ...BMR nummer 35543: betreft een geregistreerd product van opdrachtgever ...
- Batch record ..., BMR nummer 35449/opdracht 9: betreft een geneesmiddel voor onderzoek van opdrachtgever ...

Tekortkomingen:

Niet van toepassing.

11.5 Productie

Besproken/Bekeken:

- Tijdens de rondgang zijn de volgende processen besproken: ontvangst, controle en vrijgifte van inkomende goederen en verpakkingsmaterialen, bemonsteren verpakkingsmaterialen, printen van labels, secundair verpakken en opslag gereed product.

De verpakactiviteiten zijn handmatig.

Tekortkomingen:

Niet van toepassing.

11.6. Kwaliteitsbewaking

Niet van toepassing.

11.7 Activiteiten GDP

Besproken/Bekeken:

- Tijdens de rondgang zijn de volgende GDP activiteiten besproken: ontvangst, opslag, orderpicking, verzendklaar zetten en vernietigen.
- Kalibratie van temperatuurloggers jaarlijks.
- Temperatuurinstellingen van de alarmen: Per opdrachtgever zijn alarmgrenzen afgesproken die in de afzonderlijke TQA's zijn vastgelegd. Standaard is dit 2-8°C tenzij de opdrachtgever dit strenger wil zoals 2,5-7,5°C en 15,5-24,5°C bij één specifieke opdrachtgever.
- Temperatuur monitoringsgegevens en samenvatting temperatuuralarmen die richting opdrachtgevers zijn gegaan. Er is één temperatuuralarm in hal 1 < 15°C geweest die is gemeld aan de betreffende opdrachtgever en die verder als CAPA 02548 binnen het CAPA systeem van DHL Supply Chain is afgehandeld. Zo wordt de brandmeldinstallatie niet meer getest in een risicovolle periode (lage buitentemperatuur).
- Kwalificatie opdrachtgevers SOP 03135 met check op Pharma vergunningen en Formulier controle opdrachtgevers. Map met opgevraagde vergunningen.
- Controle op de bevoegdheden van afnemers van de opdrachtgevers.

Tekortkoming:

De controle op vergunningen van opdrachtgevers is onvoldoende vastgelegd:

- *De procedure Kwalificatie opdrachtgevers SOP 03135 is onvolledig. Zo ontbreekt dat controles op vergunningen aantoonbaar moeten worden vastgelegd.*
- *Op het formulier controle opdrachtgevers wordt verwezen naar de Farmateclijst als referentie voor het controleren van vergunningen. Die lijst is niet meer te raadplegen op de Farmatec website.*
- *In de map met opgevraagde vergunningen ontbreekt een vergunning van een opdrachtgever. De opdrachtgever bleek wel te beschikken over een vergunning.*
- *Niet duidelijk is vastgelegd (in een procedure of overeenkomst) of de opdrachtgever of de opdrachtnemer DHL Supply Chain verantwoordelijk is voor de controles op de bevoegdheden van de klanten van de opdrachtgevers.*

Opvragen van vergunningen is niet meer wenselijk. Hiervoor in de plaats moet nu gebruik gemaakt worden van de EU database EudraGMDP die actueel wordt gehouden. Geacht wordt die regelmatig te raadplegen en de controles aantoonbaar vast te leggen. Vergunningen kunnen worden ingetrokken en dit is alleen in de EU database EudraGMDP te checken.

11.8 Uitbestede activiteiten

Besproken/Bekeken:

- QA Agreement ... en DHL Supply Chain Hoofdkantoor, versie 3, getekend 07 maart 2017.
- QA Agreement Tripartite overeenkomst tussen ... en DHL Supply Chain (Netherlands) B.V., getekend 28 juni 2017.

Tekortkoming:

In de geziene Quality Agreements met twee opdrachtgevers zijn verantwoordelijkheden met betrekking tot uitbestede GMP activiteiten niet, niet helder of niet correct belegd:

- In het contract met de belangrijkste GMP opdrachtgever ... is dit geconstateerd voor de volgende verantwoordelijkheden:*
 - De verantwoordelijkheid voor het auditeren van de leveranciers van verpakkingsmaterialen is foutief belegd bij DHL Supply Chain.*
 - De verantwoordelijkheden voor de verschillende stappen in de vrijgifte van een batch zijn niet helder belegd, mede doordat de gebruikte terminologie niet conform Annex 16 van de GMP is.*
- In het contract met een tweede GMP opdrachtgever ... is dit geconstateerd voor de volgende verantwoordelijkheden:*
 - De verantwoordelijkheden voor de verschillende stappen in de vrijgifte van een batch zijn niet helder belegd, mede doordat de gebruikte terminologie niet conform Annex 16 en Annex 13 van de GMP is.*
 - De verantwoordelijkheid voor retentiemonsters is niet belegd.*

11.9 Klachtenbehandeling, retouren, terugroeping van producten, vervalsingen

Besproken/Bekeken:

- Klachten product-gerelateerd die als deviatie aan de hand van de deviatieprocedure worden afgehandeld, zie CAPA-02624 hoofdstuk 11.1.
- Recall. Er zijn sinds de vorige inspectie geen recalls geweest.

Tekortkomingen:

Niet van toepassing.

11.10 Zelfinspectie

Dit was geen specifiek onderdeel tijdens de inspectie.

11.11 Vervoer

Besproken/Bekeken:

- SOP 03149 Selectie en goedkeuring vervoerder en supplier (vervoerder)audits. Overeenkomsten met vervoerders zijn nu allemaal getekend.
- Overeenkomst met Uitbesteden van transport door ... is niet toegestaan zonder vooraf toestemming van DHL wat is vastgelegd in de overeenkomst.
- Overzicht met planning van audits bij vervoerders.
- Auditrapport 12 januari 2017
- Koeltransport. De opdrachtgever geeft aan welke verpakkingen en configuraties en afspraken er voor het verpakken en het vervoer van de producten gelden wat in het contract met de opdrachtgever is vastgelegd. DHL is volgend.

Tekortkomingen:

Niet van toepassing.

11.12 Site Master File

- Er was geen Site Master File beschikbaar.
- Er was een Site Master File beschikbaar, Site Master File SMF-00061 V11, gedateerd 18 April 2018. Ondergetekenden beoordelen deze SMF als voldoende.

12. Overige zaken:

12.1 Andere specifieke zaken (o.a. vergunning)

Niet van toepassing.

12.2 Wettelijke bepalingen (bevindingen anders dan GMP/GDP)

Niet van toepassing.

12.3 Vragen van inspecteur naar aanleiding van de beoordeling van een aanvraag voor een handelsvergunning (marketing authorisation) en/of fabrikantenvergunning en/of groothandelsvergunning.

Niet van toepassing.

12.4 Monstername door inspecteur

Niet van toepassing.

13. Verspreiding van het rapport:

- Openbaarmaking: www.igj.nl
- aCBG, afdeling Bureau Diergeneesmiddelen
- IGJ intern
- Bedrijf (geïnspecteerde)
- European Medicines Agency
- Anders:

14. Lijst van bijlage(n):

Definition of Significant GMP Deficiencies

Definitie van Significante GDP Tekortkomingen

15. Lijst van tekortkomingen:**GMP/GDP tekortkomingen:**

15.1 Kritische

Er zijn geen kritische tekortkomingen geconstateerd.

15.2 Belangrijke

Er is de volgende belangrijke tekortkoming geconstateerd:

- 15.2.1 In de geziene Quality Agreements met twee opdrachtgevers zijn verantwoordelijkheden met betrekking tot uitbestede GMP activiteiten niet, niet helder of niet correct belegd;
 - a. In het contract met de belangrijkste GMP opdrachtgever ... is dit geconstateerd voor de volgende verantwoordelijkheden:
 - i. De verantwoordelijkheid voor het auditeren van de leveranciers van verpakkingsmaterialen is foutief belegd bij DHL Supply Chain.

- ii. De verantwoordelijkheden voor de verschillende stappen in de vrijgifte van een batch zijn niet helder belegd, mede doordat de gebruikte terminologie niet conform Annex 16 van de GMP is.
- b. In het contract met een tweede GMP opdrachtgever ... is dit geconstateerd voor de volgende verantwoordelijkheden:
 - i. De verantwoordelijkheden voor de verschillende stappen in de vrijgifte van een batch zijn niet helder belegd, mede doordat de gebruikte terminologie niet conform Annex 16 en Annex 13 van de GMP is.
 - ii. De verantwoordelijkheid voor retentiemonsters is niet belegd.

[EU GMP 7.15]

15.3 Overige

Er zijn de volgende overige tekortkomingen geconstateerd:

- 15.3.1 De vastlegging van de uitgevoerde acties naar aanleiding van de introductie van een nieuw product, change N1-315 is onvoldoende. Op basis van de documentatie van de change waren de volgende punten onduidelijk:
- Het moment waarop de printrobot in gebruik is genomen en op welke gronden. Op basis van de documentatie van de change lijkt het systeem na afronding in gebruik genomen te zijn, terwijl de performance kwalificatie al een jaar eerder heeft plaatsgevonden.
 - De reden dat de performance kwalificatie in drie delen is uitgevoerd.
 - De wijze waarop de afwijkende resultaten tijdens de PQ/PV van de printrobot is afgehandeld, aangezien geen deviaties voor deze afwijkingen zijn gedocumenteerd.
 - De reden dat de afrondingstermijn is verlengd en dat de afronding na de laatstgenoemde datum heeft plaatsgevonden.

[EU GMP 1.4, Annex 15 Item 2.7, 2.8, 2.9, 2.10]

- 15.3.2 DHL Supply Chain heeft niet van alle aangenomen opdrachten helder of deze opdrachten in lijn zijn met relevante wetgeving en het registratiedossier c.q. IMPD.

[EU GMP 7.2]

- 15.3.3 In de trainingsdossiers van de ingehuurdde OP's ontbreken de certificaten van extern gevolgde trainingen. Hierdoor zijn de dossiers niet compleet en is niet voldoende gedocumenteerd dat de consultants adequaat opgeleid en getraind zijn.

[EU GMP 2.11 en 2.23]

- 15.3.4 In de personensluis leidend naar Hal 5.1 PC&S zijn de volgende tekortkomingen geconstateerd:

- a. Ondanks dat de kleedinstructie handwassen voorschrijft is geen wasbak aanwezig in de personensluis.
- b. Op het moment van de inspectie was een zebraprinter aanwezig zonder identificatienummer of statusaanduiding.

[EU GMP 3.7, 3.34 en 3.44]

- 15.3.5 De controle op vergunningen van opdrachtgevers is onvoldoende vastgelegd:

- De procedure Kwalificatie opdrachtgevers SOP 03135 is onvolledig. Zo ontbreekt dat controles op vergunningen aantoonbaar moeten worden vastgelegd.
- Op het formulier controle opdrachtgevers wordt verwezen naar de Farmateclijst als referentie voor het controleren van vergunningen. Die lijst is niet meer te raadplegen op de Farmatec website.
- In de map met opgevraagde vergunningen ontbreekt een vergunning van een opdrachtgever.
- Niet duidelijk is vastgelegd (in een procedure of overeenkomst) of de opdrachtgever of de opdrachtnemer DHL Supply Chain verantwoordelijk is voor de controles op de bevoegdheden van de afnemers van de opdrachtgevers.

Opvragen van vergunningen is niet meer wenselijk. Hiervoor in de plaats moet nu gebruik gemaakt worden van de EU database EudraGMDP die actueel wordt gehouden. Geacht wordt die database regelmatig te raadplegen en de controles aantoonbaar vast te leggen.

Vergunningen kunnen worden ingetrokken en dit is alleen in de EU database EudraGMDP te checken.

[EU GDP 5.2]

Andere tekortkomingen en aanbevelingen:

15.4 Wettelijke tekortkomingen

Er zijn geen wettelijke tekortkomingen geconstateerd.

15.5 Aanbevelingen

Niet van toepassing.

16. Commentaar van de inspecteur(s) op de reactie van bedrijf op de tekortkomingen:

Het ontvangen plan van aanpak als reactie op de tekortkomingen in hoofdstuk 15 is voldoende bevonden.

Aanbevelingen van de inspecteur(s) voor verdere acties:

Niet van toepassing.

17. Conclusie:

Op grond van bovenstaand concluderen de leden van het inspectieteam dat *DHL Supply Chain B.V.*, locatie *Bijsterhuizen 1127 te Nijmegen* wat betreft de geïnspecteerde activiteiten:

GMP:

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

GDP:

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

GDP-API

- voldoet aan GDP-API.
- voldoet aan GDP-API indien het plan van aanpak met betrekking tot de tekortkomingen als voldoende is beoordeeld.
- niet voldoet aan GDP-API.

Volgende inspectie

Tijdens een volgend inspectiebezoek zal de effectiviteit van het kwaliteitssysteem beoordeeld worden en zal tevens gekeken worden of de tekortkomingen voldoende zijn gecorrigeerd en geïmplementeerd.

Afsluiten inspectie

Met dit rapport sluit de inspectie het inspectiebezoek van 24 april 2018 af. In de aanbiedingsbrief bij het conceptrapport is vermeld dat de Inspectie het eindrapport van dit inspectiebezoek op haar site zal zetten.

Handtekening:

Datum:

Naam:

Senior Inspecteur

Organisatie: Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Handtekening:

Datum:

Naam: ...

Coördinerend/Specialistisch Inspecteur

Organisatie: Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Handtekening:

Datum:

Naam: ...

Coördinerend/Specialistisch Inspecteur

Organisatie: Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Definition of Significant Deficiencies GMP

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).

Definitie van Significante GDP Tekortkomingen

1. Kritische Tekortkoming

Elke afwijking van het GDP richtsnoer (Guideline), die resulteert in een geneesmiddel met een significant risico voor de patiënt en de volksgezondheid.

Een combinatie van verschillende belangrijke tekortkomingen die wijzen op een ernstige fout in het systeem.

2. Belangrijke Tekortkoming

Een niet-kritische tekortkoming:

- die wijst op een belangrijke afwijking van Goede Distributie Praktijken;
- die heeft geresulteerd of mogelijk kan resulteren in een geneesmiddel dat niet voldoet aan de handelsvergunning, in het bijzonder de bewaar- en transportcondities;
- die wijst op een belangrijke afwijking van de bepalingen en voorwaarden van de groothandelsvergunning;
- een combinatie van verschillende andere tekortkomingen, die op zichzelf niet belangrijk zijn, maar samen een belangrijke tekortkoming vormen.

3. Overige tekortkoming

Een tekortkoming die niet als kritisch of belangrijk kan worden geclassificeerd, maar wel wijst op een afwijking van het GDP richtsnoer (Guideline).