



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

---

**ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

*Διπλωματική εργασία*

**ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ  
ΔΙΑΚΙΝΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**

**ΚΥΡΙΑΚΟΣ Α. ΜΠΕΡΜΠΕΡΙΔΗΣ**

**Φεβρουάριος 2022**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

-----  
**ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

*Διπλωματική εργασία*

**ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ  
ΔΙΑΚΙΝΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ**

**ΚΥΡΙΑΚΟΣ Α. ΜΠΕΡΜΠΕΡΙΑΔΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ ΗΓΕΣΙΑ, ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΚΑΙ  
ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΑΞΙΑΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ**

*Ειδίκευση 2. Έρευνα & αξιολόγηση καινοτομίας & πολιτικών υγείας*

*Επιβλέπουσα καθηγήτρια*

**ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ**

**Φεβρουάριος 2022**



**Εξεταστική Επιτροπή**

-----

**Βασιλική Παπανικολάου, Αν. Καθηγήτρια Διοίκησης και Ποιότητας  
Υπηρεσιών Υγείας, ΠΑΔΑ**

**Ελένη Κορνάρου, Αν. Καθηγήτρια Επιδημιολογίας, ΠΑΔΑ**

**Χαράλαμπος Οικονόμου, Καθηγητής Κοινωνιολογίας, Παντείου  
Πανεπιστημίου**

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος ΚΥΡΙΑΚΟΣ ΜΠΕΡΜΠΕΡΙΔΗΣ του ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ με αριθμό μητρώου mlead 20034, φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών ΗΓΕΣΙΑ, ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΑΞΙΑΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ του Τμήματος ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ της Σχολής ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

**Ο Δηλών**  
ΚΥΡΙΑΚΟΣ ΜΠΕΡΜΠΕΡΙΔΗΣ

28/2/2022



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Αντικείμενο** της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η καταγραφή και η σύνοψη ενός πλαισίου συστήματος ποιότητας (Quality Management System) με βάση τις Αρχές των Καλών Πρακτικών<sup>1</sup> ( GMP, GDP, GLP, GxP κλπ.) και τους Κανονισμούς, ώστε ν' αποτελέσει ένα εν δυνάμει εγχειρίδιο διαχείρισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων εμπεριέχοντας όλες τις σχετικές διαδικασίες και στοχεύοντας στη δημιουργία ενός εύρωστου και ολοκληρωμένου πλαισίου συστήματος ποιότητας κατά τρόπο που ν' ανταποκρίνεται στους τοπικούς και υπερτοπικούς κανονισμούς.

Η εργασία αυτή έχει ως βασικό **σκοπό** να περιγράψει ένα πλαίσιο αρχών Ποιότητας ως βασικής λειτουργίας ενός Οργανισμού που παράγει, εμπορεύεται η διακινεί φαρμακευτικά προϊόντα, είτε δικής του ιδιοκτησίας, είτε για λογαριασμό τρίτων στους οποίους παρέχει υπηρεσίες. Επιπλέον **στόχος** είναι η ανάδειξη της σημασίας της Ποιότητας ως βασικής συνιστώσας καλής λειτουργίας των ως άνω Οργανισμών.

Η **μεθοδολογία** της δομήθηκε με βασικό κριτήριο τις τρέχουσες διεθνείς πρακτικές και τις βασικές διαδικασίες ελέγχου ποιότητας που υπαγορεύονται από τις Κανονιστικές Αρχές αλλά και τις Διαδικασίες και τα Συστήματα Ποιότητας Κατόχων Αδειών Κυκλοφορίας και φαρμακοβιομηχανίας. Λόγω του πλήθους των δημοσιευμένων ερευνών στο υπό μελέτη θέμα, επισκοπήθηκαν περισσότερα από 128 άρθρα και δημοσιεύσεις, τα οποία με τη μέθοδο της συστηματικής ανασκόπησης περιορίστηκαν αισθητά με τη διατύπωση των κατάλληλων κριτηρίων αποκλεισμού.

Σε ό,τι αφορά στα **συμπεράσματα** που προκύπτουν, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι η πλέον βασική προϋπόθεση για τη δόμηση ενός αποτελεσματικού συστήματος Ποιότητας είναι η ύπαρξη κατάλληλης ηγεσίας και η εξασφάλιση ενός άριστα εκπαιδευμένου προσωπικού που να διαχειρίζεται επαρκώς τα ποιοτικά θέματα, που να αναπτύσσεται συνεχώς και να παρακολουθεί την απόδοση της ποιότητας, χρησιμοποιώντας κατάλληλους δείκτες ( KPI, key performance indicators) και άλλες μετρήσιμες διαδικασίες, βέλτιστες πρακτικές αλλά και όλα τα εργαλεία σύγχρονου management.

*ΛΕΞΕΙΣ – ΚΛΕΙΔΙΑ: Ποιότητα, Συστήματα Ποιότητας & Φάρμακο, Διασφάλιση Ποιότητας & Φάρμακο, Βέλτιστες Πρακτικές, Πρότυπες Διαδικασίες Λειτουργίας, Συμμόρφωση, Συνεχής βελτίωση, Φαρμακευτικό Προϊόν*

## ABSTRACT

**Subject** of the present dissertation is to record and summarize a quality system framework (Quality Management System), based on Good Practices Principles<sup>1</sup> (GMP, GDP, GLP, GxP etc.) and regulations, as to potentially constitute a Manual of a quality management of pharmaceutical products, by including and incorporating all relevant standard operating procedures, aiming at the creation of a robust and integrated quality system framework in a such way that can be enabled to respond to local and supra-local regulations.

The main **objective** of this dissertation is to illustrate a framework of Quality principles as the basic function of an organization that manufactures, markets or distributes medicinal products either on its own property or on behalf of third parties to whom provides the respective and required services. An additional **goal** is to highlight the importance of Quality as a key component of a well-functioning organization that operates as above.

The **methodology** was structured basically based on current international practices and standard operation Quality procedures as dictated by the Regulatory Agencies as well as Procedures and Quality Systems of the Marketing Authorization Holders aa apply in pharma industry. Due to the large number of published researches on the subject under study, more than 128 articles and publications were reviewed, which by the method of systematic review were significantly reduced by using the appropriate exclusion criteria.

As far as the **conclusions** are concerned and reached , is worth to mention that most basic prerequisite to structure an effective Quality System is to ensure of an appropriate well trained and educated staff which can sufficiently manage the quality relating topics and issues, which can continuously grow and improve, and which can monitor the quality performance by using the appropriate Key Performance Indicators and other metrics and measurable processes, best practices as well as all the tools of modern management.

*KEW WORDS: Quality, Quality Systems, Quality Assurance, Best Practices, Standard Operating Procedures, Compliance, Continuous Improvement, Pharmaceutical Product*

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	i
ABSTRACT.....	ii
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	iii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	vi
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ.....	vii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	viii
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ-ΞΕΝΟΙ ΟΡΟΙ.....	ix
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
Κεφάλαιο 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	2
1.1 Ορισμοί.....	2
1.2 Η σημασία της διαχείρισης της Ποιότητας στα φαρμακευτικά προϊόντα.....	3
1.3 Ποιότητα και Διοίκηση Ολικής Ποιότητας.....	5
1.4 Ποιότητα και Ηγεσία.....	7
1.5 Συστήματα Ποιότητας.....	8
1.6 Πρότυπες Ειδικές Διαδικασίες Λειτουργίας.....	9
Κεφάλαιο 2. ΣΚΟΠΟΙ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ.....	11
Κεφάλαιο 3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ & ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ.....	13
3.1 Στρατηγική αναζήτησης.....	13
3.2 Έλεγχος καταλληλότητας.....	15
3.3 Κριτήρια επιλεξιμότητας δημοσιεύσεων.....	15
3.4 Επιλογή μελετών .....	16
3.5 Συνοπτικός Πίνακας μελετών.....	17
Κεφάλαιο 4. ΠΟΙΟΤΗΤΑ & ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ.....	23

Κεφάλαιο 5. Η ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΩΣ ΒΑΣΙΚΗ ΣΥΝΙΣΤΩΣΑ  
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ-ΟΔΙΚΟΣ ΧΑΡΤΗΣ.....27

5.1 Συστήματα Ποιότητας

5.1.1 Διαχείριση Ποιότητας και Στελέχωση.....	27
5.1.2 Διαχείριση Ανθρωπίνων Πόρων και Εκπαίδευση.....	31
5.1.3 Διαχείριση και Έλεγχος Αλλαγών.....	33
5.1.4 Διαχείριση Επιθεωρήσεων.....	35
5.1.5 Εσωτερικές Επιθεωρήσεις Ποιότητας.....	36
5.1.6 Εξωτερικές Επιθεωρήσεις Ποιότητας.....	38
5.1.7 Επιλογή, Επιθεώρηση και Πιστοποίηση ΚΔ.....	40
5.1.8 Επισκόπηση Θεμάτων Ποιότητας από τη Διοίκηση.....	43
5.1.9 Διαχείριση Αποκλίσεων.....	45
5.1.10 Διορθωτικές και Προληπτικές ενέργειες.....	47
5.1.11 Διαχείριση Κινδύνου.....	49
5.1.12 Διαχείριση Αρχείων και Εγγράφων.....	54
5.1.13 Αυτό-αξιολόγηση.....	57

5.2 Πρότυπες Ειδικές Διαδικασίες Λειτουργίας

5.2.1 Διαχείριση Εικαστικών.....	60
5.2.2 Παραγωγή σε Εξωτερικούς Παραγωγούς.....	62
5.2.3 Συσκευασία/Ανα-συσκευασία.....	65
5.2.4 Έλεγχος/Επανελέγχος.....	68
5.2.5 Παραλαβές Προϊόντων.....	69
5.2.6 Αποθήκευση Προϊόντων.....	72
5.2.7 Διαχείριση επικίνδυνων προϊόντων.....	75
5.2.8 Τελική Διανομή και Παράδοση Προϊόντων.....	79
5.2.9 Επιστροφές Προϊόντων και Τελική Διάθεση.....	81
5.2.10 Απελευθέρωση Προϊόντος-Ειδικευμένο Πρόσωπο.....	83
5.2.11 Τεχνικές Συμφωνίες Ποιότητας.....	85
5.2.12 Ετήσιες Επισκοπήσεις Προϊόντος.....	92
5.2.13 Διαχείριση Παραπόνων.....	94
5.2.14 Κλιμάκωση για Ποιοτικά-Κανονιστικά προβλήματα.....	96
5.2.15 Δράσεις στο πεδίο.....	97
5.2.16 Διαχείριση Δειγμάτων Αναφοράς και Διατήρησης.....	99
5.2.17 Διαχείριση Παλετών.....	102
5.2.18 Διαχείριση χαρτοφυλακίου προϊόντων.....	105
5.2.19 Περιβάλλον, Υγιεινή, Ασφάλεια, Βιωσιμότητα.....	107

Κεφάλαιο 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ & ΣΥΖΗΤΗΣΗ..... 109



Κεφάλαιο 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	112
7.1 Ποιότητα και Ηγεσία.....	112
7.2 Ποιότητα και Δείκτες Μέτρησης ( KPIs).....	114
7.3 Ποιότητα και Balanced Scorecard.....	115
7.4 Ποιότητα και Επιμερισμός πόρων.....	116
7.5 Ποιότητα και Σχέδιο Επιχειρηματικής Συνέχειας ( BCP).....	117
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ-ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	118

# ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

## Κεφάλαιο 3

3.1	Συγκεντρωτικός Πίνακας Κανονισμών -Εγκυκλίων.....	13
3.5	Συνοπτικός Πίνακας Άρθρων -Δημοσιεύσεων -Μελετών.....	17

## Κεφάλαιο 5

5.1.13	Πίνακας κριτηρίων αυτο-αξιολόγησης.....	57
5.2.1	Στοιχεία ελέγχου κειμένων κατά την αλλαγή εικαστικών.....	61
5.2.11	Τεχνική Συμφωνία Ποιότητας -Ρόλοι και Υπευθυνότητες.....	86
5.2.19	Πίνακας Αυτό- αξιολόγησης και επιδόσεων EHS <sup>2</sup> .....	108

# ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

## Κεφάλαιο 3

3.4 Διάγραμμα Ροής.....	16
-------------------------	----

## Κεφάλαιο 5

5.1.9 Διαχείριση αποκλίσεων -Παράδειγμα απόκλισης εκτός τάσης.....	46
5.1.11 Διαχείριση κινδύνου -Γράφημα κατηγοριοποίησης.....	53
5.1.13 Αυτό-αξιολόγηση GAT-Γράφημα συστημάτων ποιότητας.....	58
5.1.13 Αυτό-αξιολόγηση GAT-Γράφημα ειδικών διαδικασιών.....	59

## Κεφάλαιο 7

7.3 Balanced Scorecard.....	116
-----------------------------	-----

# ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

## Κεφάλαιο 5

5.2.7 Σήμανση επικίνδυνων προϊόντων.....	76
5.2.17 Εικόνα θερμο- επεξεργασμένης παλέτας ( HT, Heat treated).....	103

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ & ΞΕΝΟΙ ΟΡΟΙ

AE=Ανεπιθύμητες Ενέργειες, Adverse events

AMT=Analytical Method Transfer=Μεταφορά Αναλυτικής Μεθόδου

API=Active Pharmaceutical Ingredient=Δραστική ουσία

APR=Annual Product Review=Ετήσια Επισκόπηση Προϊόντος

BCP=Business Continuity Plan=Σχέδιο επιχειρηματικής συνέχειας

BOM=Bill of materials=Φόρμουλα προϊόντος, Κατάλογος Υλικών

CMO=Contract Manufacturing Organization=Εξωτερικός παραγωγός

CoA=Certificate of Analysis=Πιστοποιητικό Ανάλυσης

CoC=Control of Change=Έλεγχος Αλλαγής

Compliance=Συμμόρφωση

Certificate of Compliance=Πιστοποιητικό Συμμόρφωσης

CPV=Continuous Process Verification

CSR=Corporate Social Responsibility=Εταιρική Κοινωνική Ευθύνη

DC=Distribution Center=Κέντρο Διανομής

DEI=Diversity, Equity & Inclusion= Ποικιλοτητα, Ισοτητα, Συμπεριληπτικότητα

DMAI<sup>2</sup>C=Define, Measure, Analyze, Innovative/Improve, Control

Due Diligence=Επιστάμενος Έλεγχος

EHS<sup>2</sup>=Environmental, Health, Safety, Sustainability=Περιβάλλον, Υγιεινή, Ασφάλεια, Βιωσιμότητα

ΕΟΦ=Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

EFPIA=European Federation of Pharmaceutical Industries Associations

EMA=European Medicines Agency=Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων

FIFO=First in first out= Προτεραιοποίηση χρήσης υλικών ανάλογα με την ημερομηνία εισόδου στην αποθήκη

FEFO=First expired first out=Προτεραιοποίηση χρήσης υλικών ανάλογα με την ημερομηνία λήξης τους

GAT=Gap Assessment Tool=Εργαλείο Αξιολόγησης Κενών

GMP=Good Manufacturing Practices=Καλές Παρασκευαστικές Πρακτικές

GDP=Good Distribution Practices=Καλές Πρακτικές Διανομής

GLP=Good Laboratories Practices=Καλές Εργαστηριακές Πρακτικές

HHA=Health Hazard Evaluation=Αποτίμηση Κινδύνου Υγείας

HT=Heat treated=Θερμο- επεξεργασμένο υλικό

IQ=Installation Qualification=Πιστοποίηση Εγκατάστασης

ΚΑΚ=Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

LOI=Letter of Intent=Συμφωνία Πρόθεσης

MAF=Medical Affairs=Διεύθυνση Ιατρικών Υποθέσεων

MAH=Marketing Authorization Holder= Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

MAL=Marketing Authorization License=Άδεια Κυκλοφορίας

MRA=Mutual Recognition Agreement=Συμφωνία Αμοιβαίας Αναγνώρισης

MSA=Master Service Agreement=Κύριο Συμβόλαιο Υπηρεσιών

MSDS=Material Safety Data Sheet=Δελτίο Δεδομένων Ασφαλείας

NDA=Non-Disclosure Agreement=Συμφωνία Εμπιστευτικότητας

OOS=Out of Specifications=Εκτός Προδιαγραφών

OOT=Out of Trend=Εκτός Τάσης

OQ=Operational Qualification=Πιστοποίηση Καλής Λειτουργίας

(Pb)OEL= (Performance Based) Occupational Exposure Limit=Όριο  
Επαγγελματικής Έκθεσης

PQR=Product Quality Review=Ετήσια Επισκόπηση Προϊόντος

PV=Pharmaco-vigilance=Φαρμακο- επαγρύπνηση

PQ=Performance Qualification=Πιστοποίηση Απόδοσης

QA=Quality Assurance=Διασφάλιση Ποιότητας

QC=Quality Control=Έλεγχος Ποιότητας

QMS=Quality Management System=Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας

QP=Qualified Person=Ειδικευμένο Πρόσωπο

RA=Regulatory Affairs=Διεύθυνση Κανονιστικών Υποθέσεων

RPM=Risk Priority Number=Αριθμός Προτεραιότητας Κινδύνου (ρίσκου)

RSL=Remaining self-life=Υπολειπόμενος χρόνος ζωής

TQA=Technical Quality Agreement=Τεχνική Συμφωνία Ποιότητας

TQM=Total Quality Management=Διοίκηση Ολικής Ποιότητας

SOP=Standard Operating Procedures=Πρότυπες Λειτουργικές Διαδικασίες

WHO=World Health Organization, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Παρακολούθησα το Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Ηγεσία, Καινοτομία και Πολιτικές Αξίας στην Υγεία», του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, καθώς θεωρώ την ανάγκη για συνεχή μάθηση ως επιτακτική αλλά και ως αυτονόητη προϋπόθεση για περαιτέρω βελτίωση κάθε επαγγελματία και ιδιαίτερα όλων όσων δραστηριοποιούνται στο χώρο της Υγείας.

Δεδομένης δε της εκπαιδευτικής του διάρθρωσης και δομής, θεωρώ επίσης ότι το Πρόγραμμα αυτό μου παρείχε ένα ευρύ φάσμα γνώσεων ξεκινώντας από την Ποιότητα και την Ηγεσία έως τη Στατιστική, τα Χρηματοοικονομικά, την Κοινωνική Έρευνα, τα Οικονομικά της Υγείας, την Επιδημιολογία.

Η παρούσα διπλωματική εργασία, πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο του προαναφερθέντος Προγράμματος και μου ανατέθηκε από την κ. Βασιλική Παπανικολάου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, η οποία είναι και η υπεύθυνη για την παρακολούθηση της προόδου της.

Στοχεύει δε στην αποτύπωση ενός ολοκληρωμένου πλαισίου διαδικασιών ποιότητας και βασίστηκε κατά κύριο λόγο στις σχετικές τοπικές και ευρωπαϊκές νομοθεσίες, εγκυκλίους και κανονισμούς αλλά και στην τρέχουσα πρακτική της φαρμακευτικής βιομηχανίας, ελληνικής και ξένης με βάση την προσωπική επαγγελματική μου εμπειρία.

Η βιβλιογραφική αναζήτηση υπήρξε επίσης ένας από τους βασικούς άξονες ανεύρεσης πηγών πληροφόρησης για το θέμα.

Στην 35ετη σταδιοδρομία μου στη φαρμακευτική βιομηχανία, είχα την τύχη να συνεργαστώ με πολλούς εξαιρετικούς επαγγελματίες που με δίδαξαν πολλά.

Είχα επίσης το προνόμιο να συνεργαστώ με ανθρώπους από πολλές διαφορετικές χώρες, κουλτούρες και πολιτισμούς που μου έδωσαν την ευκαιρία να δω τα θέματα της ποιότητας και από μια άλλη οπτική γωνία, να μοιραστώ βέλτιστες πρακτικές και να συνειδητοποιήσω ότι η συνεχής εκπαίδευση είναι μια διαδικασία με κομβική σημασία ιδιαίτερα στα θέματα που αφορούν στην Ποιότητα.

Όλους αυτούς τους ευχαριστώ μαζί φυσικά με τους καθηγητές μου στο παρόν Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών του ΠΑΔΑ και ιδιαίτερα την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου για την εξαιρετική καθοδήγηση, την υπομονή της αλλά και τις πολύτιμες συμβουλές της.

Κυριάκος Μπερμπεριδης, Φεβρουάριος 2022



## Κεφάλαιο 1-ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συγγραφή της εργασίας αυτής έγινε κατά τρόπο ώστε να υπάρχει μια αλληλουχία στη δομή της στοχεύοντας στην πληρέστερη κατανόηση της Ποιότητας ως βασικής συνιστώσας λειτουργίας και ξεκινώντας από το τι ορίζουμε ως Ποιότητα, για ποιους λόγους τη θεωρούμε σημαντική, ποια μεθοδολογία ακολουθήθηκε ως προς την αναζήτηση σχετικών άρθρων και δημοσιεύσεων που πραγματεύονται θέματα Ποιότητας, ποιες είναι οι τρέχουσες τάσεις στο διεθνές περιβάλλον και ποιες θεωρούνται ως βασικές της διαδικασίες σε ό,τι αφορά στην παραγωγή, εμπορία και διακίνηση φαρμακευτικών προϊόντων.

Στα κεφάλαιο των αποτελεσμάτων και της συζήτησης, έγινε αποτίμηση και σχολιασμός των άρθρων και δημοσιεύσεων που επιλέχθηκαν, ενώ στα συμπεράσματα και τις προτάσεις έγινε προσπάθεια στο να καταγραφούν οι τάσεις στο διεθνές περιβάλλον σε σχέση με τα ισχύοντα στην Ελλάδα, στο να αναδειχθεί η σχέση Ηγεσίας/Ποιότητας, στο να υπογραμμιστεί το πόσο σημαντικό είναι να γίνεται μέτρηση και βελτίωση της Ποιότητας χρησιμοποιώντας κατάλληλους δείκτες και σύγχρονα εργαλεία management αλλά και επιμερίζοντας τους κατάλληλους ανθρωπίνους πόρους για τη διαχείρισή της.

### 1.1 Ορισμοί

Κατά το πρότυπο ISO 8402-1986 η **Ποιότητα** ορίζεται ως «το σύνολο των ιδιοτήτων και των χαρακτηριστικών ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας που συμβάλουν στην ικανότητά του να πληροί εκφρασμένες ή συνεπαγόμενες ανάγκες».

Βάσει ενός πιο προσφάτου προτύπου ISO (ISO 9000:2000) η **Ποιότητα** ορίζεται ως «ο βαθμός στον οποίο ένα σύνολο εγγενών χαρακτηριστικών πληρούν τις απαιτήσεις», δηλαδή εάν και κατά πόσον αυτά τις πληρούν σε μικρότερο, μεγαλύτερο βαθμό ή εξ ολοκλήρου.

Ειδικότερα στη φαρμακευτική βιομηχανία, ως **Ποιότητα** ορίζουμε ένα πλαίσιο κανόνων, διαδικασιών και μετρήσεων που αφορά στην αλάνθαστη εκτέλεση (flawless execution) βασικών λειτουργιών ενός οργανισμού με βάση τις διεθνώς αποδεκτές προδιαγραφές αλλά και τους τοπικούς κανονισμούς λειτουργίας με τελικό σκοπό την παροχή προϊόντων και υπηρεσιών υψηλού επιπέδου που αποσκοπούν στην ικανοποίηση του τελικού πελάτη/καταναλωτή.

Η Ποιότητα συνιστά περιζήτητο ανταγωνιστικό πλεονέκτημα με ιδιαίτερα κρίσιμο ρόλο σε οργανισμούς παροχής υπηρεσιών υγείας στους οποίους ειδικότερα συσχετίζεται με τα παρακάτω:

- ✓ Προσβασιμότητα
- ✓ Αποτελεσματικότητα
- ✓ Ικανότητα
- ✓ Ισότητα
- ✓ Αποδοχή
- ✓ Καταλληλότητα

## **1.2 Η σημασία της Διαχείρισης της Ποιότητας στα Φαρμακευτικά Προϊόντα**

Η Διαχείριση της Ποιότητας στα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι μια κρίσιμη και ολοένα και πιο απαιτητική διαδικασία, που στοχεύει στη διάθεση ασφαλών και αποτελεσματικών φαρμάκων στον τελικό παραλήπτη.

Αφορά δε σε όλη την Εφοδιαστική Αλυσίδα ( end-to-end Supply Chain), από την παραγωγή της δραστικής πρώτης ύλης, των εκδοχών και των υλικών συσκευασίας, μέχρι και στην παραγωγή των φαρμακευτικών προϊόντων αυτή καθ' εαυτή, τη συσκευασία, τον ποιοτικό έλεγχο, την απελευθέρωση των παρτίδων, τη μεταφορά, την αποθήκευση και την τελική διάθεση σε χονδρεμπόρους, φαρμακεία και νοσοκομεία, μέχρι και τη διάθεση στους τελικούς ασθενείς.

Τα τελευταία χρόνια, υπήρξαν αναφορές για αρκετές αστοχίες παραγωγής που οδήγησαν είτε σε ανακλήσεις προϊόντων είτε σε προσωρινή η οριστική διακοπή της κυκλοφορίας τους που προκειμένου για μοναδιαία φάρμακα για τα οποία δεν υπήρχαν εναλλακτικές θεραπείες, δημιούργησαν ανυπέβλητα προβλήματα στους ασθενείς.

Υπό την έννοια αυτή η Διαχείριση της Ποιότητας διασυνδέεται άμεσα και με τη Δημόσια Υγεία.

Μη τήρηση καλών πρακτικών σε όλη την έκταση της Εφοδιαστικής Αλυσίδας μπορεί να επηρεάσει σοβαρά την υγεία του πληθυσμού αλλά και να αυξήσει δραματικά το κόστος θεραπείας. Επίσης, η μη έγκαιρη παραγωγή ή εισαγωγή καινοτόμων φαρμάκων λόγω ποιοτικών προβλημάτων, μπορεί να απειλήσει άμεσα την υγεία των ασθενών και να καθυστερήσει τη θεραπεία τους με ό,τι αυτό συνεπάγεται.

Ταυτόχρονα οι προδιαγραφές ελέγχου των φαρμακευτικών προϊόντων γίνονται όλο και περισσότερο αυστηρές καθώς όλο και περισσότερες νέες καινοτόμες θεραπείες αφορούν σε φάρμακα με ιδιαίτερες απαιτήσεις παραγωγής και διακίνησης, όπως πχ τα εμβόλια, τα βιοτεχνολογικά προϊόντα ( bio-tech products), τα προϊόντα υψηλής δυναμικότητας δραστικής πρώτης ύλης ( high potent products), τα προϊόντα κρύας αλυσίδας ( cold chain products όπως πχ τα εμβόλια) κλπ.

Αυτό προϋποθέτει την ύπαρξη ενός εύρωστου συστήματος ποιότητας, ενός κατάλληλα εκπαιδευμένου προσωπικού αλλά και διαδικασιών ποιότητας που επικαιροποιούνται όταν αυτό απαιτείται, εσωτερικών ελέγχων, διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών που διασφαλίζονται κατά κύριο λόγο από την υποστήριξη της ηγετικής ομάδας ενός οργανισμού σε ανθρώπινους πόρους, εξοπλισμό και συνεχή εκπαίδευση.

Το τελικό αποτέλεσμα προσδοκαται ότι θα είναι η μείωση των αστοχιών στην παραγωγή και των δράσεων στο πεδίο ( field actions), όπως πχ οι ανακλήσεις, η μείωση των παράπονων από τους γιατρούς, τους ασθενείς και τους επαγγελματίες υγείας γενικά, η συντόμευση του χρόνου που μεσολαβεί από την παραγωγή έως τη διάθεση στον τελικό χρήστη ( cycle time, lead time) και η διασφάλιση τελικά επαρκών αποθεμάτων του φαρμάκου και ιδιαίτερα αυτών που είναι κρίσιμα για τη δημόσια υγεία ( life threatening πχ εμβόλια, αντικαρκινικά φάρμακα κλπ).

### 1.3 Ποιότητα και Διοίκηση Ολικής Ποιότητας

Η Ποιότητα ως λειτουργία, θεωρείται βασική συνιστώσα και πυλώνας της Διοίκησης Ολικής Ποιότητας που είναι μια έννοια με πολύ ευρύτερη διάσταση.

Η **Διοίκηση Ολικής Ποιότητας** (ΔΟΠ, Total Quality Management, TQM) περιγράφεται ως μια προσέγγιση της Διοίκησης ενός οργανισμού που αποσκοπεί στη μακροπρόθεσμη επιτυχία μέσω της ικανοποίησης του πελάτη.

Χαρακτηριστικό της Διοίκησης Ολικής Ποιότητας είναι ότι όλα τα μέλη του οργανισμού συμμετέχουν ενεργά στις διαδικασίες βελτίωσης προϊόντων και υπηρεσιών αλλά και της κουλτούρας του περιβάλλοντος εργασίας.

Η Διοίκηση Ολικής Ποιότητας είναι λοιπόν μια διαδικασία που έχει κατά κύριο λόγο πελατοκεντρικό χαρακτήρα και που ταυτόχρονα δεσμεύει όλους τους υπάλληλους για συνεχή βελτίωση, χρησιμοποιώντας στρατηγική, δεδομένα και αποτελεσματική επικοινωνία ώστε να διασφαλίσει την απαιτούμενη πειθαρχία στοχεύοντας πάντα στην ποιότητα, την κουλτούρα και τις δραστηριότητες του οργανισμού.

Η εφαρμογή της Διοίκησης Ολικής Ποιότητας στηρίζεται σε 5 βασικούς πυλώνες :

- ✓ Σ'ένα αποτελεσματικό σύστημα διαχείρισης ποιότητας (Quality Management System, QMS)
- ✓ Σε κατάλληλες τεχνικές και εργαλεία διαχείρισης ποιότητας
- ✓ Στην ομαδική εργασία και τα άτομα
- ✓ Στην επικοινωνία
- ✓ Στην εταιρική κουλτούρα

Η Διοίκηση Ολικής ποιότητας θεωρείται γενικά το τελικό στάδιο στην εξέλιξη της ποιότητας.

Ιστορικά, στο πρώτο στάδιο των προσπαθειών των επιχειρήσεων να βελτιώσουν την ποιότητα χρησιμοποιήθηκε η επιθεώρηση (audit/inspection) ταυτόχρονα με τον ποιοτικό έλεγχο (Quality control), για να μετρήσουν,

εξετάσουν ένα ή περισσότερα χαρακτηριστικά ενός προϊόντος ώστε να διαπιστώσουν ή να προλάβουν την παραγωγή ελαττωματικών.

Το επόμενο στάδιο στην εξελικτική πορεία της βελτίωσης της ποιότητας ήταν η Διασφάλιση της Ποιότητας (Quality Assurance), το σύνολο δηλαδή των προγραμματισμένων ενεργειών και διαδικασιών που είναι απαραίτητες για να εξασφαλίσουν ότι ένα προϊόν ή υπηρεσία θα πληροί ορισμένες προδιαγραφές. Το τελευταίο στάδιο είναι η Διοίκηση Ολικής Ποιότητας, η οποία είναι μια διοικητική φιλοσοφία που αφορά στη βελτίωση της ποιότητας και της αποτελεσματικότητας της επιχείρησης ως σύνολο.

Οι βασικές αρχές της Διοίκησης Ολικής Ποιότητας είναι οι εξής:

- ✓ Εστίαση στον πελάτη/ασθενή/καταναλωτή
- ✓ Συνολική ανάμειξη και δέσμευση όλου του προσωπικού
- ✓ Συγκριτική αξιολόγηση (benchmarking)
- ✓ Εστίαση σε κατάλληλες διεργασίες που συνιστούν μια σειρά από βήματα που μετατρέπουν τις εισροές σε εκροές με τελικούς παραλήπτες τους εσωτερικούς η εξωτερικούς πελάτες.
- ✓ Ανάπτυξη ολοκληρωμένων συστημάτων ώστε να υποστηρίζονται αποτελεσματικά οι παραπάνω διεργασίες
- ✓ Στρατηγικές και συστηματικές προσεγγίσεις
- ✓ Συνεχής βελτίωση
- ✓ Λήψη αποφάσεων με βάση τα γεγονότα (fact-based decision making)
- ✓ Αποτελεσματική επικοινωνία

Τα **οφέλη** της Διοίκησης Ολικής Ποιότητας αναφέρονται παρακάτω:

- ✓ ενδυνάμωση της ανταγωνιστικής θέσης του οργανισμού
- ✓ προσαρμοστικότητα στις αλλαγές των συνθηκών της αγοράς και των κανονισμών
- ✓ υψηλότερη παραγωγικότητα

- ✓ ενδυνάμωση της εικόνας του οργανισμού στην αγορά
- ✓ εξάλειψη των ελαττωματικών προϊόντων και της σπατάλης
- ✓ μείωση του κόστους
- ✓ υψηλότερη κερδοφορία
- ✓ βελτίωση της ικανοποίησης του πελάτη
- ✓ αύξηση της αφοσίωσης των πελατών στα προϊόντα/υπηρεσίες
- ✓ βελτίωση στην ασφάλεια της εργασίας
- ✓ βελτίωση του ηθικού των εργαζομένων
- ✓ ενδυνάμωση της αξίας των μετόχων και των εταίρων
- ✓ βελτίωση στις διαδικασίες καινοτομίας

#### **1.4 Ποιότητα και Ηγεσία**

Με τον όρο **Ηγεσία** εννοούμε ένα σύνολο ιδιοτήτων τις οποίες ένας σύγχρονος manager οφείλει ν' αναπτύξει ώστε να μπορεί να διοικήσει αποτελεσματικά σ' ένα επιχειρηματικό περιβάλλον με ολοένα αυξανόμενες απαιτήσεις που αλλάζει ραγδαία.

Οι ιδιότητες αυτές αναφέρονται σε τέσσερα κυρίως επίπεδα:

- ✓ Αυτοεπίγνωση (self-awareness)
- ✓ Ανταποκρισιμότητα (responsiveness)
- ✓ Ευελιξία (Flexibility)
- ✓ Καλή γνώση της αγοράς και του επιχειρείν (market knowledge)

Οι έννοιες της Ηγεσίας και της Ποιότητας είναι σύμφυτες και αλληλένδετες.

Στη σημερινή εποχή και με όρους σύγχρονου management, δεν μπορεί να υπάρξει Ποιότητα χωρίς Ηγεσία αλλά ούτε και Ηγεσία χωρίς Ποιότητα.

Όπως αναφέρθηκε, η Ηγεσία αποτελεί ένα σύνολο ιδιοτήτων τις οποίες ένας σύγχρονος manager οφείλει να αναπτύξει ώστε να μπορεί να διοικήσει αποτελεσματικά σ' ένα επιχειρηματικό περιβάλλον με ολοένα αυξανόμενες απαιτήσεις που αλλάζει ραγδαία.

Η παρούσα εργασία φιλοδοξεί να περιγράψει ένα πλαίσιο αρχών Ποιότητας ως βασικής λειτουργίας ενός Οργανισμού που παράγει, εμπορεύεται η διακινεί φαρμακευτικά προϊόντα, είτε δικής του ιδιοκτησίας, είτε για λογαριασμό τρίτων. Η δόμηση της εργασίας αυτής έγινε κατά τρόπο που να συνιστά μια λογική αλληλουχία ενεργειών, όχι κατ' ανάγκη και όχι πάντοτε χρονολογικής.

Το **πλαίσιο αρχών Ποιότητας** της παρούσας εργασίας, αναφέρεται σε 32 βασικές περιοχές που με τα σημερινά δεδομένα καλύπτουν τις απαιτήσεις λειτουργίας ενός Οργανισμού και αποτελούν συγκερασμό Καλών Πρακτικών όπως αυτές αποτυπώνονται στους κανονισμούς αλλά και βέλτιστων πρακτικών μεγάλων εταιριών παραγωγής, εμπορίας και διανομής φαρμακευτικών προϊόντων.

Οι 32 αυτές βασικές περιοχές αναφέρονται σε δυο επίπεδα λειτουργίας, τα Συστήματα Ποιότητας (Quality Systems) και τις ειδικές Διαδικασίες Ποιότητας ( Quality Processes & Procedures), ως εξής :

## 1.5 Συστήματα Ποιότητας

- ✓ Διαχείριση Ποιότητας & Στελέχωση (Quality Management & Staffing)
- ✓ Διαχείριση Ανθρωπίνων Πόρων & Εκπαίδευση (Human Resources & Training Management)
- ✓ Διαχείριση & Έλεγχος Αλλαγών (Change Management / Control of Change)
- ✓ Διαχείριση Επιθεωρήσεων (Inspections Management)

- ✓ Διαχείριση Εσωτερικών Επιθεωρήσεων Ποιότητας ( Internal Quality Audits)
- ✓ Διαχείριση Εξωτερικών Επιθεωρήσεων ( External Quality Audits)
- ✓ Επιλογή, Επιθεώρηση και Πιστοποίηση Κέντρου Διανομής
- ✓ Επισκόπηση Θεμάτων Ποιότητας από τη Διοίκηση και την Ηγετική Ομάδα (Management Review)
- ✓ Διαχείριση Αποκλίσεων (Deviations Management)
- ✓ Διορθωτικές/Προληπτικές Ενέργειες (Corrective/Preventive Action Plan)
- ✓ Διαχείριση Κινδύνου (Quality Risk Management)
- ✓ Διαχείριση Αρχείων (Records Management)
- ✓ Αυτό-αξιολόγηση (Self-assessment, Gap Assessment)

## **1.6 Πρότυπες Ειδικές Διαδικασίες Λειτουργίας**

- ✓ Διαχείριση Εικαστικών ( Graphics Management )
- ✓ Παραγωγή σε Εξωτερικούς Παραγωγούς ( External Manufacturing)
- ✓ Συσκευασία/ Ανα-συσκευασία (Packaging-Repackaging)
- ✓ Έλεγχος/ Επανέλεγχος ( Testing-Retesting)
- ✓ Παραλαβή Προϊόντος ( Product receipt)
- ✓ Αποθήκευση Προϊόντος (Product storage)
- ✓ Διαχείριση επικίνδυνων προϊόντων ( Handling of hazardous materials)
- ✓ Διανομή Προϊόντος (Product distribution to end market)
- ✓ Διαχείριση Επιστροφών και Απόφαση Διάθεσης ( Returns Management & Disposition decision)



- ✓ Απελευθέρωση προϊόντος -Ειδικευμένο Πρόσωπο ( Product release & Qualified Person, QP)
- ✓ Τεχνικές Ποιοτικές Συμφωνίες (Technical Quality Agreements)
- ✓ Ετήσιες Επισκοπήσεις Προϊόντος (Product Quality Review/Annual Product Review)
- ✓ Διαχείριση Παράπονων (Complaints Handling)
- ✓ Κλιμάκωση Ποιοτικών και Κανονιστικών προβλημάτων (Product issue escalation)
- ✓ Δράσεις στο Πεδίο ( Field Actions)
- ✓ Δείγματα αναφοράς και διατήρησης ( Reference & Retention samples)
- ✓ Διαχείριση παλετών
- ✓ Διαχείριση Λίστας Προϊόντων ( Product Portfolio Management)
- ✓ Περιβάλλον, υγιεινή, ασφάλεια, βιωσιμότητα ( Environmental, Health, Safety & Sustainability, EHS2)

Όλες οι διαδικασίες περιγράφουν το σκοπό, τα συνιστώμενα βήματα ( process description ) αλλά και τα προσδοκώμενα αποτελέσματα.

Έγινε προσπάθεια να χρησιμοποιηθεί όσο αυτό ήταν δυνατόν, απλή και εύληπτη γλώσσα ώστε να υπάρχει βαθμός κατανόησης ακόμα και από μη ειδικούς η μη έχοντες άμεση σχέση με τις διαδικασίες αυτές.

Επίσης, για λόγους πληρέστερης κατανόησης και εναρμόνισης με τις ξένες εγκυκλίους, κανονισμούς και συγγράμματα, χρησιμοποιήθηκε παράλληλα και ξένη ορολογία όπου αυτό κρίθηκε σκόπιμο και απαραίτητο.

## Κεφάλαιο 2-ΣΚΟΠΟΙ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ

Η παρούσα διπλωματική εργασία φιλοδοξεί να περιγράψει ένα πλαίσιο αρχών Ποιότητας ως βασικής λειτουργίας ενός Οργανισμού που παράγει, εμπορεύεται η διακινεί φαρμακευτικά προϊόντα, είτε δικής του ιδιοκτησίας, είτε για λογαριασμό τρίτων στους οποίους παρέχει υπηρεσίες.

Κίνητρο για τη συγγραφή της αποτέλεσε η ανάγκη για τη σύνοψη της υπάρχουσας επιστημονικής γνώσης, με τελικό ζητούμενο τη διάθεση ασφαλών και αποτελεσματικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η τελική στόχευση είναι η ανάπτυξη μιας κουλτούρας Ποιότητας, η υιοθέτηση μιας αντίληψης προ-ενεργητικών δράσεων ( pro-active), παρα αντιδραστικών ( re-active), και η δημιουργία ενός best-in-class συστήματος Ποιότητας με βάση όπως προαναφέρθηκε, τη συμμόρφωση με τους κανονισμούς αλλά και την υιοθέτηση βέλτιστων πρακτικών.

Η παρούσα εργασία επιχειρεί επίσης μεταξύ άλλων ν' απαντήσει στα παρακάτω ερευνητικά ερωτήματα :

- Γιατί η Ποιότητα θεωρείται τόσο κρίσιμη λειτουργία
- Με ποιες διαδικασίες διασφαλίζεται η βελτίωση και η διατήρησή της
- Ποιες είναι οι επιπτώσεις ενός ακατάλληλου συστήματος Ποιότητας στη δημόσια υγεία
- Ποια είναι η σχέση μεταξύ Ηγεσίας και Ποιότητας
- Πως μετράται η Ποιότητα και ποιοι είναι οι κατάλληλοι δείκτες
- Ποιες είναι οι διεθνείς τάσεις στη διαχείριση και διασφάλιση Ποιότητας

Ειδικότερα, οι επιμέρους στόχοι της εργασίας αυτής είναι να :

- ✓ αναδείξει τον ολοένα και περισσότερο κρίσιμο ρόλο της Ποιότητας ως βασικής συνιστώσας σε όλες τις παραπάνω λειτουργίες παραγωγής, εμπορίας και διακίνησης.
- ✓ συγκερασει απαιτήσεις Κανονισμών και εγκυκλίων, με εταιρικές διαδικασίες και βέλτιστες πρακτικές.

- ✓ διασυνδέσει την επίτευξη της Ποιότητας με την ύπαρξη της κατάλληλης Ηγεσίας, ως προϋπόθεσης η προαπαιτούμενου .
- ✓ αναδειξεί την ανάγκη δημιουργίας ανθρώπινων πόρων και στελεχιακού δυναμικού, κατάλληλα εκπαιδευμένου ώστε να μπορεί ν' ανταποκριθεί στις προκλήσεις.
- ✓ αναδειξεί την ανάγκη δημιουργίας και επαρκούς συντήρησης των αναγκαίων υποδομών υποστήριξης.
- ✓ υπογραμμίσει τη σημασία που έχει για έναν Οργανισμό το να λειτουργεί πάντοτε σε συμμόρφωση με τις απαιτήσεις και τους Κανονισμούς και να
- ✓ εστιάσει στη σπουδαιότητα της κατανόησης της σημασίας της Ποιότητας και στην υποστήριξη από τη Διοίκηση και την Ηγετική Ομάδα ενός Οργανισμού.

## Κεφάλαιο 3-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ & ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εντάσσεται στο ευρύτερο επιστημονικό πεδίο του management και ειδικότερα σε αυτό της **Διαχείρισης & Διασφάλισης Ποιότητας** στην παραγωγή, εμπορία και διακίνηση φαρμακευτικών προϊόντων.

Η συγγραφή της εργασίας στηρίχθηκε κυρίως στη βιβλιογραφική ανασκόπηση με βάση τρέχουσες διαδικασίες λειτουργίας και βέλτιστες πρακτικές καθώς επίσης και σε σχετικά άρθρα και δημοσιευμένες επιστημονικές εργασίες .

Για την πραγματοποίησή της χρησιμοποιήθηκε υλικό από τη διεθνή κυρίως βιβλιογραφία αλλά και από τις εγκυκλίους ελληνικών και ευρωπαϊκών Εγκριτικών, Ρυθμιστικών και Κανονιστικών Αρχών ( Regulatory Authorities).

Η μεθοδολογία δομήθηκε με βασικό κριτήριο τις τρέχουσες πρακτικές και τις βασικές διαδικασίες ελέγχου ποιότητας που υπαγορεύονται από τις Κανονιστικές Αρχές αλλά και τις Διαδικασίες και Συστήματα Ποιότητας των Κατόχων Αδειών Κυκλοφορίας.

### 3.1 Στρατηγική Αναζήτησης

Μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας αποτέλεσαν τοπικοί και ευρωπαϊκοί Κανονισμοί και Εγκύκλιοι που έχουν εκδοθεί και δημοσιευθεί από τις αρμόδιες ελληνικές και ξένες Εγκριτικές και Ρυθμιστικές Αρχές και που κατά διαστήματα επικαιροποιούνται, αρχειακό υλικό αποτελούμενο από ποιοτικές διαδικασίες και βέλτιστες πρακτικές, και άρθρα και δημοσιεύσεις.

Σχετικός συγκεντρωτικός Πίνακας με τους βασικούς Κανονισμούς και τις Εγκυκλίους, επισυνάπτεται :

Τίτλος Κανονισμού/Εγκυκλίου	Θέμα
DIRECTIVE 2003/94/EC, principles, and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use	Καλές Παρασκευαστικές Πρακτικές

ΦΕΚ 351, 19/2/2013	Καλές Παρασκευαστικές Πρακτικές
Directive on Good Distribution Practices of Medicinal Products for Human use, 2013	Καλές Πρακτικές Διανομής
Εγκύκλιος ΕΟΦ 38889, 12/6/2008	Υποχρεώσεις Κατόχου Αδείας Κυκλοφορίας
Εγκύκλιος ΕΟΦ 43991, 2/7/2008	Υποχρεώσεις Τοπικού Αντιπροσώπου
ΦΕΚ 59, 24/1/2006	Φαρμακευτική Νομοθεσία
Εγκύκλιος ΕΟΦ 49570, 24/8/2005	Προϋποθέσεις Μεταφοράς Παραγωγικής Διαδικασίας
EU Annex 19, 23/6/2004	Reference samples, Retentions samples.
Note for Guidance on Declaration of storage conditions for Medicinal products and Active substances, 2007	Συνθήκες Αποθήκευσης φαρμακευτικών προϊόντων και δραστικών ουσιών
ICH-Q10 Pharmaceutical Quality Systems, 2015	Κατευθυντήριες γραμμές για εγκαθίδρυση συστημάτων Ποιότητας
Directive 94/55/EC, Transport of dangerous goods by road, 2003.	Οδική μεταφορά επικίνδυνων φαρμακευτικών προϊόντων
Directive 2001/83/EC, Άρθρο 51	Ειδικευμένο πρόσωπο ( Qualified Person)
Eudralex Vol. 4 EU GMP Guidelines Chapter 1 Quality Management Section 1.4 PQR	Ποιοτικές Επισκοπήσεις Προϊόντων ( Product Quality Reviews)
EU Directive 2011/62, July 2011	Προστασία έναντι παραποίησης και απομίμησης φαρμακευτικών προϊόντων

Η γενικότερη βιβλιογραφική ανασκόπηση άρθρων και δημοσιεύσεων, πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της βάσης PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses).

Η στρατηγική εύρεσης υλικού για την παρούσα εργασία βασίστηκε στην αναζήτηση επιστημονικών άρθρων από διεθνείς βάσεις δεδομένων (Scopus, GoogleScholar, ProQuest), χρησιμοποιώντας λέξεις-κλειδιά στην ελληνική και αγγλική γλώσσα, όπως **Quality, Quality Systems, Quality Assurance, Best Practices, Standard Operating Procedures, Compliance, Continuous Improvement, Pharmaceutical Product.**

Να σημειωθεί επίσης ότι στις βάσεις δεδομένων PubMed & Mediline δεν βρέθηκαν δημοσιεύσεις σχετικές η απολύτως σχετικές με το θέμα της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

### 3.2 Έλεγχος καταλληλότητας

Η επιλογή των άρθρων και μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη βιβλιογραφική ανασκόπηση έγινε με βάση κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και με βάση τα συγκεκριμένα ερευνητικά ερωτήματα που έχουν τεθεί.

### 3.3 Κριτήρια επιλεξιμότητας των δημοσιεύσεων

Η συμπερίληψη ή ο αποκλεισμός των δημοσιεύσεων βασίστηκε σε μια σειρά από παράγοντες όπως :

- ✓ η γλώσσα γραφής
- ✓ η ημερομηνία δημοσίευσης και η διαθεσιμότητά τους σε πλήρες κείμενο
- ✓ η εγκυρότητα των περιοδικών στα οποία έχουν δημοσιευτεί
- ✓ η αξιοπιστία του συγγραφέα και του εκδοτικού οργανισμού

Ειδικότερα, όσο αφορά τη γλώσσα γραφής, κρίθηκε ότι έπρεπε να είναι η Αγγλική.

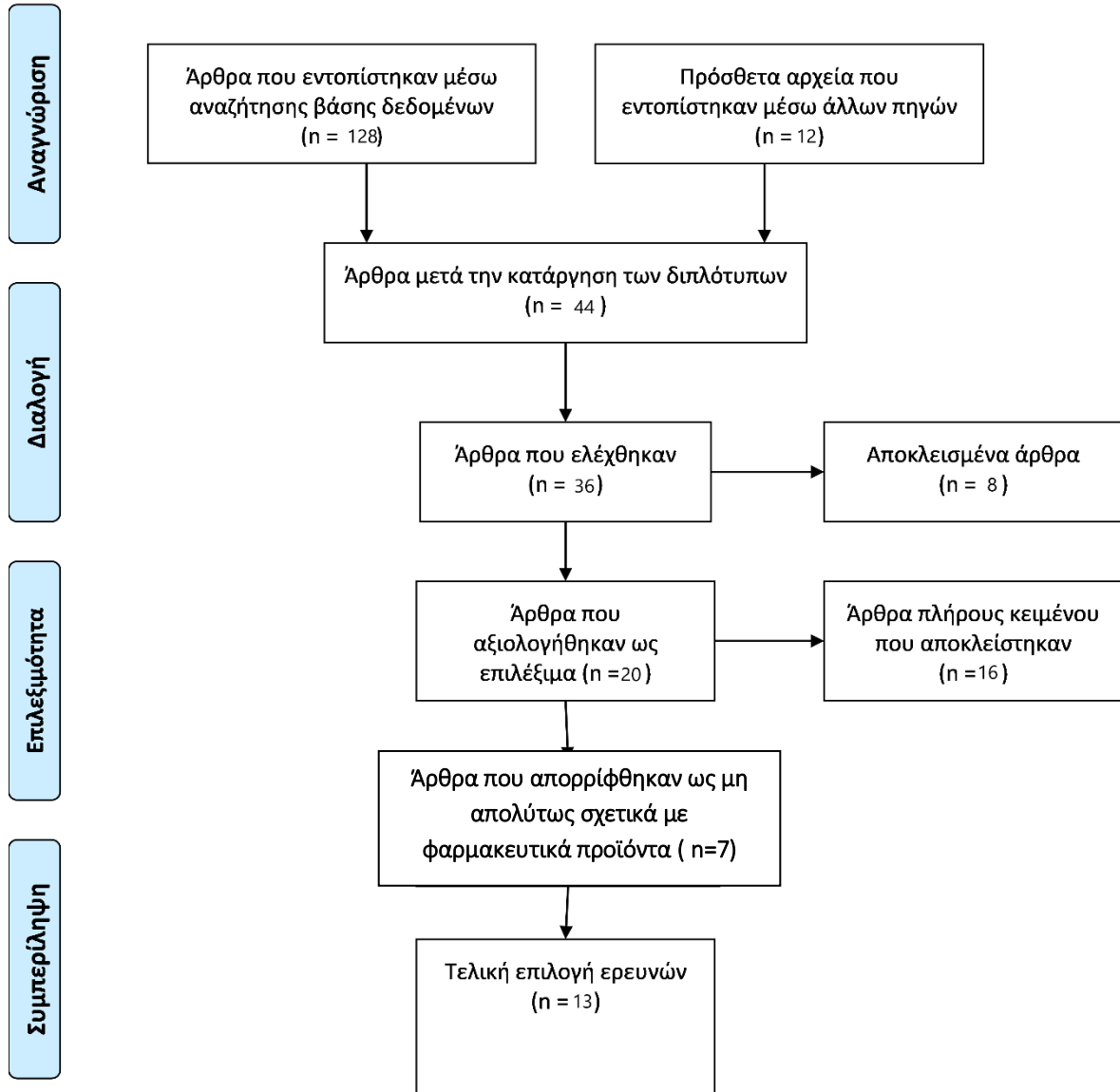
Για την περαιτέρω τεκμηρίωση της εργασίας, αναζητήθηκαν σχετικά άρθρα και δημοσιεύσεις της τελευταίας πενταετίας.

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στο διάστημα 1-30 Δεκεμβρίου 2021.

Εξαιρέθηκαν μελέτες πριν το 2016 και μελέτες με περιορισμένη προσβασιμότητα στο πλήρες κείμενό τους.

### 3.4 Επιλογή των μελετών

Η διαδικασία επιλογής των μελετών περιγράφεται αναλυτικά στο επισυναπτόμενο διάγραμμα ροής.



### 3.5 Συνοπτικός Πίνακας Άρθρων -Δημοσιεύσεων- Μελετών

Συγγραφείς  Έτος, Χώρα	Τίτλος άρθρου	Ερώτημα	Μέθοδος- Αποτελέσματα
Anastasia Petropoulou, September 2018, Greece	Quality Assurance / Pharmaceutical Quality Systems in manufacturing medicinal products	Συστήματα Ποιότητας στη φαρμακευτική βιομηχανία σε σχέση με τη διασφάλιση ποιότητας των παραγομένων φαρμάκων	Διεξοδική ανάλυση της διασφάλισης ποιότητας θεωρώντας ως βασικούς πυλώνες τους ελέγχους και τις επιθεωρήσεις, το σχεδιασμό ενός συστήματος ποιότητας, τη συμμόρφωση με τις Καλές Πρακτικές, την εκπαίδευση, την ανάπτυξη προτύπων διαδικασιών λειτουργίας, την πρόνοια για στελέχωση με ειδικευμένο πρόσωπο/υπεύθυνο φαρμακοποιό, την κατάλληλη προετοιμασία και υποστήριξη για έναν έλεγχο και τη διαχείριση του κινδύνου και του ρίσκου στην Ποιότητα.



<p>Ankur Choudhary, 2017, India</p>	<p>Functions of Quality Assurance</p>	<p>Ορισμός και επίπεδα Διασφάλισης Ποιότητας</p>	<p>Ανασκόπηση των διαδικασιών της διασφάλισης Ποιότητας εστιάζοντας κυρίως στην αποθήκευση των εισερχομένων υλών και υλικών, στις παραγωγικές διαδικασίες και τους ελέγχους, στην παρακολούθηση και τον έλεγχο των διεργασιών, στην επισκόπηση των αρχείων παραγωγής, στην τελική απελευθέρωση η απόρριψη των παραγομένων παρτίδων, στις μελέτες σταθερότητας και την αποτίμηση της διάρκειας ζωής των προϊόντων.</p>
<p>Stephan Rönninger, Johanna Berberich, Véronique Davoust,, Peter Kitz Andreas Pfenninger January 2017, European Union</p>	<p>The GMP/GDP Inspection Landscape</p>	<p>Έρευνα για την εκτίμηση του όγκου εργασίας και του επιμερισμού ανθρώπινων πόρων στη διαχείριση επιθεωρήσεων</p>	<p>Χρήση των αποτελεσμάτων της έρευνας για τον προσδιορισμό του όγκου απαιτούμενης εργασίας, τους ανθρώπινους πόρους καθώς επίσης και την κατάλληλη διαχείριση της έκβασης των επιθεωρήσεων ώστε να υπάρξει η απαιτούμενη επίβλεψη που να διασφαλίζει την εφαρμογή των Καλών Πρακτικών.</p>

Έκδοση World Health Organization, US, 2021	Implementing quality management systems in national regulatory authorities,	Κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη δόμηση συστημάτων Ποιότητας σε Εγκριτικές, Ρυθμιστικές και Κανονιστικές Αρχές.	Εστίαση στο Quality Management System εγκριτικών και ρυθμιστικών Αρχών με ταυτόχρονη ανάδειξη της σπουδαιότητας της Ηγεσίας, της Διαχείρισης, της Τεκμηρίωσης και της Διαχείρισης δεδομένων, του Σχεδιασμού, του κατάλληλου επιμερισμού ανθρωπίνων πόρων καθώς επίσης και της Αξιολόγησης της Απόδοσης.
Bhaskaran, J; Venkatesh, M P, Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, August 2019, India	Good Storage and Distribution practices for Pharmaceuticals in European Union	Κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με αποθήκευση και διανομή φαρμακευτικών προϊόντων	Συνοψιση απαιτήσεων Αποθήκευσης και Διανομής φαρμακευτικών προϊόντων με βάση την Directive 2001/83/EC.
Sharma, Palak., April 2017, India	An analytical study of quality management in pharmaceutical industries	Διασύνδεση μεταξύ Διοίκησης- Ηγεσίας και ενός συστήματος διαχείρισης Ποιότητας	Ανάδειξη της σπουδαιότητας ενός εύρωστου συστήματος Ποιότητας που καθιστά έναν οργανισμό ικανό ώστε να εφαρμόσει αποτελεσματικές, αποδοτικές, διαφανείς και απλές διαδικασίες και δομές, επιτυγχάνοντας έτσι συνεχή βελτίωση και συμμόρφωση.

Chaitanya1, Santhivardhan Chinni , MVJ Jyothia and Y Padmanabha Reddy, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, January 2018, India	The Importance of Quality Management System for a Successful Health Care Industry: A Review Based on Case Studies MVNL	Ρόλος και σπουδαιότητα ενός συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας στη βιομηχανία υπηρεσιών υγείας	Συνάρτηση της επιτυχίας ενός οργανισμού παροχής υπηρεσιών υγείας από τρεις κυρίως παραμέτρους : Την Ποιότητα, την Ασφάλεια και την Αποτελεσματικότητα.
Abdullah Ahmad Al-Shourah , Rawan Thaher Al-Tarawneh & Feras Ali Alzu'bi, Department of Management; Faculty of Finance and Business, The World Islamic University for Sciences & Education (WISE), Jordan, June 2018	The Integration of Lean Management and Six Sigma Strategies to Improve the Performance of Production in Industrial Pharmaceutical	Ο ρόλος της Λιτής Διαχείρισης (Lean Management) και του Six Sigma στην Παραγωγή και την Ποιότητα.	Διασύνδεση της Λιτής Διαχείρισης (Lean Management) και του Six Sigma με τη βελτίωση της Παραγωγής και της Ποιότητας μέσω της μείωσης των αστοχιών και της διακύμανσης.
Pravin D. Kolkar, Prof. Avinash Mahadobhagwat, Department of Pharmacy, Y	Good Documentation Practices: A Need of Pharmaceutical Industry	Καλές Πρακτικές Τεκμηρίωσης στη φαρμακευτική βιομηχανία	Οι Καλές Πρακτικές Τεκμηρίωσης ως αναπόσπαστο κομμάτι των Καλών Παρασκευαστικών Πρακτικών, ως ουσιώδεις διαδικασίες σχετικές με τη

ashoda Techni cal Campus, S atara, July 2021, India			συλλογή δεδομένων, την υποβολή φακέλων και αδειοδότηση, την εμπορική διάθεση των φαρμακευτικών προϊόντων και τη διαχείριση του κύκλου ζωής τους.
Nirmal Kumar and Dr. AjeyaJha, January 2016, India	Quality metrics and Quality KPI of pharmaceutical industry -A review of gap in existing practices	Δείκτες μέτρησης Ποιότητας	Ταυτοποίηση δεικτών ποιότητας και χρήση τους ως απαραίτητου εργαλείου της μέτρησης της απόδοσής της.
Nirmal Kumar & Ajeya Jha, Saudi Pharmaceutic al Journal, February 2017, Kingdom of Saudi Arabia	Temperature excursion management: A novel approach of quality system in pharmaceutical industry	Διαχείριση αποκλίσεων	Προσέγγιση το προβλήματος της διαχείρισης αποκλίσεων μέσω των Καλών Πρακτικών Διανομής αλλά και κρίσιμων ποιοτικών στοιχείων όπως ο έλεγχος των εγγράφων και της τεκμηρίωσης, η διαδικασία ελέγχου των αλλαγών, η διαχείριση κινδύνου, η εκπαίδευση του προσωπικού κλπ
T.O'Connor, X.Yang, G.Tian, S.Chatterjee S.Lee, Predictive Modeling of Pharmaceutic al Unit Operations FDA, USA, 2017	Quality risk management for pharmaceutical manufacturing: The role of process modeling and simulations	Διαχείριση κινδύνου στη φαρμακευτική βιομηχανία	Περιγραφή των παραμέτρων που δυνητικά συμμετέχουν στη δημιουργία συνθηκών ρίσκου και χρήση μοντέλων προσομοίωσης που υποστηρίζουν μια αποτελεσματική διαχείριση σε συνδυασμό με αναλύσεις ευαισθησίας ως εργαλείων ανάλυσης κινδύνου.

<p>European Commission, 2021</p>	<p>Διεθνής συνεργασία για τα φαρμακευτικά προϊόντα</p>	<p>Συνεργασία μεταξύ Ρυθμιστικών Αρχών</p>	<p>Διεθνείς τάσεις στον φαρμακευτικό κλάδο- Ανάδειξη σπουδαιότητας της συνεργασίας μεταξύ των Ρυθμιστικών Αρχών ως προς την ανταλλαγή πληροφοριών, τις συμφωνίες αμοιβαίας αναγνώρισης Καλών Παρασκευαστικών Πρακτικών, την εναρμόνιση νομοθεσιών, τεχνικών απαιτήσεων αλλά και προδιαγραφών φαρμακευτικών προϊόντων.</p>
----------------------------------	--	--	---

## Κεφάλαιο 4-ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

Η Ποιότητα είναι μια εξ ορισμού δυναμική διαδικασία που εξελίσσεται με βάση και τις επιδράσεις από το διεθνές περιβάλλον οι οποίες τα τελευταία χρόνια εντοπίζονται κυρίως στις παρακάτω περιοχές :

- ✓ την παγκοσμιοποίηση
- ✓ την αυστηροποίηση προδιαγραφών, παραγωγικών διαδικασιών & αναλυτικών ελέγχων
- ✓ την εντατικοποίηση ελέγχων από τις Αρχές και τους Ρυθμιστικούς Οργανισμούς
- ✓ την εναρμόνιση νομοθεσιών και κανονισμών
- ✓ τη συνεργασία μεταξύ Ρυθμιστικών Αρχών
- ✓ τον ψηφιακό μετασχηματισμό ( digital transformation)
- ✓ την ιχνηλατιση παραγωγής και διανομής μέσω των διαδικασιών σειριοποίησης ( serialization)
- ✓ την προστασία εναντίον της παραποίησης και απομίμησης (anti-counterfeiting) όπως και της μη παραβίασης των περιεκτων ( tamper evidence)
- ✓ τη στροφή προς καινοτόμα βιοτεχνολογικά προϊόντα και εξατομικευμένες θεραπείες
- ✓ την απόδοση κινήτρων για εγχωρια παραγωγή

Πράγματι, η τρέχουσα τάση διεθνώς σε ό,τι αφορά στον φαρμακευτικό κλάδο είναι να γίνεται όλο και περισσότερο **παγκοσμιοποιημένος** ενώ μια από τις βασικές προκλήσεις είναι η συνεχής διασφάλιση της συμμόρφωσης προς τους κανονισμούς που απαιτεί όλο και περισσότερους πόρους

Τα τελευταία χρόνια, οι ποιοτικές διαδικασίες στη φαρμακευτική βιομηχανία έχουν επίσης εξελιχθεί εντυπωσιακά.

**Οι προδιαγραφές ελέγχου των φαρμακευτικών προϊόντων αυστηροποιούνται** ολοένα και περισσότερο ενώ δημιουργούνται πρόσθετες διαδικασίες ελέγχων.

Οι τάσεις αυτές συνεχούς βελτίωσης ξεκινούν κατά βάση από τους ίδιους τους Κατόχους των Αδειών Κυκλοφορίας των προϊόντων, είτε παράγουν οι ίδιοι τα προϊόντα τους, είτε αυτά παράγονται από τρίτους αλλά και από τις Ρυθμιστικές Αρχές και στη συνέχεια εξελίσσονται και εγκαθιδρύονται ως ελάχιστες απαιτούμενες παραγωγικές και αναλυτικές διαδικασίες στη διάρκεια του χρόνου και σε τοπικά επίπεδα..

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αφορά στα ενεσιμα προϊόντα για τα οποία παλαιότερα δεν υπήρχε καν υποχρέωση του παραγωγού να ταυτοποιεί και να ποσοτικοποιεί ουσίες που είναι γνωστές ως unspecified degradation compounds, αταυτοποιητα δηλαδή παραπροϊόντα. Πλέον, η υποχρέωση αυτή υπάρχει και οι ποσότητες των παραπροϊόντων πρέπει να είναι κάτω από ένα όριο που είναι μάλιστα και διαρκώς μειούμενο.

Άλλο παράδειγμα είναι η ανάπτυξη διαδικασιών γνωστών ως continuous process verification ( CPV), δηλαδή συνεχούς επαλήθευσης μιας διεργασίας με σκοπό τη διαχείριση της μεταβλητότητας της.

Η διαδικασία αυτή έγινε μάλιστα υποχρεωτική σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές νομοθεσίες, για όλα κατ' αρχήν τα καινούργια προϊόντα.

Άλλο παράδειγμα η υποχρέωση παρακολούθησης της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια διακίνησης ακόμα και φαρμακευτικών προϊόντων μη κρύας αλυσίδας (ambient products) που μέχρι και πριν λίγα χρόνια ήταν υποχρεωτική μόνο για τα προϊόντα κρύας αλυσίδας ( cold chain).

Παρατηρείται επίσης ότι **εντατικοποιούνται ολοένα και περισσότερο οι έλεγχοι και οι επιθεωρήσεις**, και από τις Αρχές αλλά και από τους Κατόχους των Αδειών Κυκλοφορίας και απαιτούνται συγκεκριμένες διορθωτικές ενέργειες σε δεσμευτικό χρονικό πλαίσιο, ενώ μειώνονται παντού οι χρόνοι διερεύνησης παραπόνων και αστοχιών και βελτιώνονται σημαντικά οι διαδικασίες δημιουργίας εικαστικών που αποτελούσαν χρόνια πηγή λαθών και οδηγούσαν στο παρελθόν σε ανακλήσεις προϊόντων.

Σε ό,τι αφορά στην Ευρωπαϊκή Ένωση, πολύ σημαντική εξέλιξη ήταν η **εναρμόνιση των φαρμακευτικών νομοθεσιών** σε όλες τουλάχιστον τις ευρωπαϊκές χώρες-μέλη κατά τρόπο ώστε να ταυτίζονται πλέον τα πλαίσια ελέγχου Ποιότητας και να υπάρχει αντιμετώπιση των ποιοτικών θεμάτων επάνω σε μια κοινή βάση.

Εξαιρετικά κρίσιμη είναι επίσης η **διεθνής συνεργασία μεταξύ των Ρυθμιστικών Αρχών** ώστε να εξασφαλίζεται αποτελεσματική εποπτεία σε όλη τη διάρκεια και έκταση της εφοδιαστικής αλυσίδας.

Στις μέρες μας, η ανάγκη αυτή αναδείχθηκε ακόμα πιο έντονα με τη συνεργασία στις διαδικασίες έγκρισης, παραγωγής και διάθεσης των εμβολίων covid-19.

Η συνεργασία αυτή των Ρυθμιστικών Αρχών αποτυπώνεται εξάλλου και με τις συμφωνίες αμοιβαίας αναγνώρισης Καλών Παρασκευαστικών Πρακτικών, που παρέχουν τη δυνατότητα στις αρχές της ΕΕ να βασίζονται σε επιθεωρήσεις παραγωγικών μονάδων που διενεργούνται από άλλες Ρυθμιστικές Αρχές και να μην διενεργούν ελέγχους εκ νέου για προϊόντα που εισάγονται στην ΕΕ.

**Ο ψηφιακός μετασχηματισμός** είναι επίσης μια περιοχή στην οποία ολοένα και περισσότερες εταιρίες παγκοσμίως επενδύουν προκειμένου να αυτοματοποιήσουν περαιτέρω την παραγωγή, να εξορθολογίσουν πόρους, να βελτιώσουν τις παρεχόμενες υπηρεσίες, να μειώσουν τις αστοχίες και να εκλογικεύσουν τα κόστη παραγωγής, εμπορίας και διακίνησης.

**Οι διαδικασίες ιχνηλατισης ( track & trace)** έχουν επίσης εξελιχθεί την τελευταία δεκαετία καθώς η σειριοποιηση έχει καταστεί υποχρεωτική στις περισσότερες χώρες τη Ευρώπης, της Ασίας και της Αμερικής.

Αυτό έχει αυξήσει σημαντικά και την **προστασία των ασθενών έναντι παραποιημένων φαρμακευτικών σκευασμάτων (anti-counterfeiting)**, σε συνδυασμό με διαδικασίες ελέγχου αυθεντικότητας μέσα από ειδικές πλατφόρμες, γνωστές ως Drug Validation Portals αλλά και τη χρήση ειδικών, μη ορατών στον κοινό χρήστη, χαρακτηριστικών, στα εικαστικά και τους περιεκτες των φαρμακευτικών προϊόντων<sup>18</sup>.

Σε ό,τι αφορά παραγωγούς και εμπορικές εταιρίες, πολλοί περισσότεροι πόροι σε σχέση με το παρελθόν, επενδύονται πια στην **έρευνα και την ανάπτυξη καινοτόμων και υψηλής τεχνολογίας βιοτεχνολογικών προϊόντων** αλλά και εξατομικευμένων θεραπειών όπως η θεραπεία CAR T για το πολλαπλό μυελωμα. Αρκετές επίσης εταιρίες προχωρούν στην εξαγορά άλλων που έχουν μεν αναπτύξει τέτοιες θεραπείες αλλά δεν διαθέτουν τις κατάλληλες παραγωγικές μονάδες ή τα απαιτούμενα δίκτυα διανομής.

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί πολλές κυβερνήσεις, ειδικά στην Ασία και την Αφρική, προχωρούν στην **απόδοση σημαντικών κινήτρων προκειμένου να πραγματοποιείται εγχώρια παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων** με τη



μεταφορά της σχετικής τεχνογνωσίας. Τα κίνητρα ποικίλουν από την προστασία των αυθεντικών φαρμάκων έναντι των γενοσημων μέσω της συμπερίληψής τους στη θετική λίστα αποζημίωσης, την ταχεία υποβολή και έγκριση των φακέλων ( fast registration), το ευνοϊκό φορολογικό περιβάλλον, την προτεραιοποίηση επιλογής των προϊόντων αυτών στις διαδικασίες προσφορών δημόσιων νοσοκομείων ( tenders) κοκ.

Σχετική δημοσίευση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής με τίτλο «Διεθνής συνεργασία για τα φαρμακευτικά προϊόντα» αναφέρεται στο κεφάλαιο της Βιβλιογραφίας<sup>17</sup>.

## **Κεφάλαιο 5-Η ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΩΣ ΒΑΣΙΚΗ ΣΥΝΙΣΤΩΣΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ-ΟΔΙΚΟΣ ΧΑΡΤΗΣ**

Στο κεφάλαιο αυτό περιγράφονται αναλυτικά 32 περιοχές σχετικές με τη διαχείριση και διασφάλιση ποιότητας που αφορούν κατά κύριο λόγο στην παραγωγή, διανομή και εμπορία φαρμακευτικών προϊόντων με βάση Καλές Πρακτικές, Βέλτιστες Πρακτικές αλλά και υποχρεώσεις που απορρέουν από κανονισμούς και εγκυκλίους.

Οι διαδικασίες αυτές, αποτελούν στην ουσία έναν οδικό χάρτη διαχείρισης Ποιότητας ώστε να διασφαλιστεί η παροχή ασφαλών και αποτελεσματικών φαρμάκων, η προστασία της δημόσιας υγείας και η συμμόρφωση με τους κανονισμούς.

### **5.1-Συστήματα ποιότητας**

#### **5.1.1 Διαχείριση Ποιότητας & Στελέχωση**

Κάθε Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας<sup>5</sup>, Τοπικός Αντιπρόσωπος<sup>6</sup>, Παραγωγός, Εισαγωγέας η Διανομέας φαρμακευτικών προϊόντων, οφείλει να έχει εγκαθιδρύσει Διεύθυνση η Τμήμα Ποιότητας και να το έχει στελεχώσει με το κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό, ο επικεφαλής του οποίου θα πρέπει να έχει την εξουσιοδότηση του Οργανισμού, να λογοδοτεί στην ηγετική ομάδα και να έχει επίσης τη συνολική ευθύνη για όλα τα θέματα του Τμήματος (Head of Quality, Quality Executive).

Ο επικεφαλής του Τμήματος Ποιότητας, συνιστάται να διαθέτει κατ' ελάχιστον :

- ✓ Πτυχίο και μεταπτυχιακό τίτλο σπουδών κατά προτίμηση Φαρμακευτικής, Χημείας η και συναφών επιστημών
- ✓ 5ετη τουλάχιστον προϋπηρεσία
- ✓ Γνώση και κατανόηση της Παραγωγής, του Ποιοτικού Ελέγχου, της Διασφάλισης Ποιότητας, της Διαχείρισης Αποθηκών, των Κανονιστικών Εγκυκλίων και Υποθέσεων ( Regulatory Affairs)
- ✓ Επαρκή κατανόηση της διαδικασίας ανάπτυξης ενός φαρμακευτικού προϊόντος ( pharmaceutical development )
- ✓ Επικαιροποιημένη γνώση των σχετικών κανονισμών περιλαμβανομένων όλων των Καλών Πρακτικών<sup>1</sup>.

- ✓ Αποδεδειγμένες αναλυτικές ικανότητες, ικανότητες επικοινωνίας, διαχείρισης ανθρώπων, λήψης αποφάσεων και διαδραση με εσωτερικούς και εξωτερικούς εταίρους και πελάτες.

Τα βασικά καθήκοντα ενός υπεύθυνου Ποιότητας αφορούν σε δυο κύριες κατηγορίες, το **Σύστημα Ποιότητας** (Quality System) και τις **Διαδικασίες Ποιότητας** ( Quality Processes), ως εξής :

### **Συστήματα Ποιότητας**

Ο υπεύθυνος Ποιότητας θα πρέπει :

- ✓ Να προετοιμάζει, να επικαιροποιεί και να εγκρίνει όλες τις σχετικές διαδικασίες ( Standard Operating Procedures) σε συμμόρφωση με όλες τις απαιτήσεις Καλών Πρακτικών αλλά και τις πρόσθετες εσωτερικές απαιτήσεις του Οργανισμού.
- ✓ Να συντηρεί ενημερωμένο κατάλογο με τα προϊόντα που ο Οργανισμός παράγει, εισάγει, εμπορεύεται ή διακινεί, την προέλευση τους ανεξαρτητως αν είναι εγχωριως παραγόμενα ή εισαγόμενα, τα στάδια της εφοδιαστικής τους αλυσίδας, τις άδειες κυκλοφορίας μαζί με τις τροποποιήσεις τους, τις άδειες παραγωγής ( Manufacturing licenses, GMP certificates), τις άδειες εισαγωγής και αποθήκευσης, τις ειδικές άδειες ναρκωτικών αν υπάρχουν ( δραστικών α υλών, εκδοχων, ετοίμων προϊόντων) και να συντηρεί και να επικαιροποιεί και τις σχετικές Ποιοτικές Συμφωνίες ( Quality Agreements) με τρίτα μέρη.
- ✓ Να εκτελεί τις ελάχιστες απαιτούμενες ενέργειες σχετικές με τη διαχείριση του κύκλου ζωής των προϊόντων ( lifecycle management), όπως απόσυρση ή και εκποίηση προϊόντος ( product delisting or divestment) και άλλες συναφείς.
- ✓ Να συμμετέχει και να συμβάλλει στις ενέργειες Κανονιστικής Συμμόρφωσης ( regulatory compliance).
- ✓ Να διασφαλίζει τη συνεχή παροχή της κατάλληλης εκπαίδευσης ώστε να παρέχεται σύγχρονη και επικαιροποιημένη γνώση στο προσωπικό του Τμήματος

- ✓ Να διασφαλίζει την ύπαρξη συστήματος ελέγχου αλλαγών ( control of change) ώστε αυτές να τεκμηριώνονται επαρκώς και να αποτιμώνται οι συνέπειες τους
- ✓ Να διαχειρίζεται την προετοιμασία, εκτέλεση και παρακολούθηση των εξωτερικών επιθεωρήσεων ( external audits, due diligences) και να διασφαλίζει ότι κρίσιμες και σημαντικές αστοχίες και ελλείψεις επικοινωνούνται και αναφέρονται στην ηγετική ομάδα του Οργανισμού
- ✓ Να παρακολουθεί συστηματικά την απόδοση των συστημάτων Ποιότητας χρησιμοποιώντας τους κατάλληλους δείκτες και μετρήσεις ( metrics & Key Performance Indicators)
- ✓ Να διασφαλίζει τη συνεχή βελτίωση ( continuous improvement) μέσω διαδικασιών εσωτερικών επιθεωρήσεων ( internal audits), διαχείρισης αποκλίσεων ( deviation management ), πλάνου διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών ( corrective -preventive action plans ) και συχνής επισκόπησης της απόδοσης ( performance review).
- ✓ Να ενημερώνει τα υπόλοιπα τμήματα του Οργανισμού σε περίπτωση ύπαρξης σοβαρών προβλημάτων που μπορεί να εγείρουν ανησυχίες σχετικές με την ποιότητα, την ασφάλεια η τη συμμόρφωση.

## Διαδικασίες Ποιότητας

Ο υπεύθυνος Ποιότητας θα πρέπει επίσης

- ✓ Να διασφαλίζει ότι υπάρχουν και εφαρμόζονται κατάλληλες διαδικασίες ελέγχου που εγγυώνται την ακρίβεια και ορθότητα των εκτυπωμένων στοιχείων στις συσκευασίες των προϊόντων ( labeling, printed packaging materials)
- ✓ Να διασφαλίζει ότι τουλάχιστον οι προμηθευτές των κρίσιμων υλικών ( δραστικές α ύλες, εκδοχή, υλικά συσκευασίας), είναι πιστοποιημένοι και επιθεωρούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα έναντι των απαιτήσεων των Καλών Πρακτικών ( GxP requirements)<sup>1</sup>
- ✓ Να διασφαλίζει ότι οι εξωτερικοί εταίροι και συμβαλλόμενοι ( external partners/contractors), όπως παρασκευαστές, συσκευαστές, παροχής εργαστηριακών και αναλυτικών υπηρεσιών, διανομείς κλπ), διαχειρίζονται κατάλληλα, είναι εγκεκριμένοι και υπάρχουν μαζί τους σχετικές συμφωνίες ποιότητας οι οποίες επικαιροποιούνται όταν αυτό απαιτείται.

- ✓ Να διασφαλίζει την ύπαρξη ενός εύρωστου συστήματος Ποιότητας σχετικά με την παραλαβή, αποθήκευση, απελευθέρωση και διανομή των προϊόντων κατά τρόπο που να εγγυάται την ποιότητα, την ταυτοποίηση και την ιχνηλασιμότητά τους ( traceability).
- ✓ Να εφαρμόζει μια κατάλληλα τεκμηριωμένη διαδικασία σχετικά με τον έλεγχο και παρακολούθηση των συνθηκών θερμοκρασίας και υγρασίας κατά την παραλαβή, αποθήκευση και διανομή όλων των θερμοευαίσθητων προϊόντων ( προϊόντα κρύας αλυσίδας κλπ).
- ✓ Να εφαρμόζει κατάλληλη διαδικασία σχετικά με τον έλεγχο και την αποτίμηση των προϊόντων που επιστρέφονται από πελάτες πριν ληφθεί η τελική απόφαση απόρριψης ή διάθεσης τους ( disposition decision).
- ✓ Να διασφαλίζει ότι όλες οι απαιτούμενες Άδειες ( παραγωγής, κυκλοφορίας, αποθήκευσης και διανομής) είναι διαθέσιμες και επικαιροποιημένες ως προς τα προϊόντα που ο Οργανισμός εισάγει, παράγει, εμπορεύεται και διακινεί καθώς και τις σχετικές εγκεκριμένες προδιαγραφές τους.
- ✓ Να διεξάγει τακτικές αυτό-επιθεωρήσεις ( self inspections) ώστε να διασφαλίζει ότι οι Καλές Πρακτικές εφαρμόζονται σε όλα τα στάδια της εφοδιαστικής αλυσίδας.
- ✓ Να διασφαλίζει την ύπαρξη μιας αποτελεσματικής διαδικασίας και επαρκών πόρων ώστε να χειρίζονται εγκαίρως τα παράπονα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ( adverse events), κλιμακώνοντας τα πολύ σοβαρά παράπονα όταν υπάρχουν και προβαίνοντας στις αντίστοιχες ενέργειες στο πεδίο αν απαιτείται ( field actions), όπως ανακλήσεις, αποσύρσεις ή και διορθώσεις ( πχ ανασυσκευασίες προϊόντων, repackaging)
- ✓ Να συνεργάζεται αποτελεσματικά με όλους τους εσωτερικούς και εξωτερικούς εταίρους όπως πχ εθνικές αρχές ( ΕΟΦ, Υπουργεία, Περιφέρειες), τον υπεύθυνο ασφάλειας προϊόντων ( local safety officer), τον υπεύθυνο ποιότητας του εργοστασίου που παράγει το προϊόν κοκ.
- ✓ Να υποστηρίζει τον Οργανισμό στις περιπτώσεις εισαγωγής και διάθεσης νέων προϊόντων ( new product launch) ή κατάργησης κάποιων από τα ήδη υπάρχοντα ( product delisting)
- ✓ Να προνοεί για την έγκαιρη και επαρκή αναπλήρωση του σε περίπτωση που αυτό απαιτείται και σε ειδικές περιπτώσεις και για το πλάνο διαδοχής του ( succession plan).

### 5.1.2 Διαχείριση ανθρώπινων πόρων και εκπαίδευση

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι η εγκαθίδρυση και συντήρηση ενός συστήματος ποιότητας που να βασίζεται στους κατάλληλους ανθρώπινους πόρους όπως επίσης και να προσδιορίσει τους ατομικούς ρόλους και τις σχετικές υπευθυνότητάς του καθενός.

Ειδικότερα είναι σημαντικό να διασφαλιστεί ότι οι απαιτήσεις του Οργανισμού είναι σαφείς και κατανοητές, ότι το προσωπικό είναι επαρκώς ενήμερο για τις αρχές των Καλών Πρακτικών<sup>1</sup> και των τοπικών κανονισμών και ότι λαμβάνει συνεχή εκπαίδευση, συναφή με τις αρμοδιότητές του.

Υπό προϋποθέσεις, η ίδια διαδικασία μπορεί να εφαρμοστεί και για το αντίστοιχο προσωπικό ποιότητας εξωτερικών εταιρών που έχουν συμβληθεί με τον Οργανισμό για την παροχή υπηρεσιών παραγωγής, διανομής κλπ.

Ο Οργανισμός θα πρέπει να έχει επαρκώς καθορισμένη οργανωτική δομή και οι υπευθυνότητάς, εξουσιοδοτήσεις και δια-συσχετίσεις με τα υπόλοιπα τμήματα να είναι επίσης κατάλληλα προσδιορισμένες.

Ο οργανωτικός χάρτης θα πρέπει να επικαιροποιείται σε περίπτωση αλλαγών προσώπων η ρόλων και θέσεων.

Ο Οργανισμός θα πρέπει να διαθέτει επαρκές προσωπικό με τα απαιτούμενα προσόντα αλλά και πρακτική εμπειρία επι του πεδίου.

Το προσωπικό θα πρέπει να γνωρίζει λεπτομερώς τα ειδικά του καθήκοντα, όπως αυτά καταγράφονται στις σχετικές περιγραφές καθηκόντων ( job descriptions), να έχει την κατάλληλη εξουσιοδότηση ( authority) ώστε να εκτελεί αποτελεσματικά τα καθήκοντα του, και να μην υπάρχουν αλληλοεπικαλύψεις στις αρμοδιότητες (overlapping).

Τα καθήκοντα που ανατίθενται στο προσωπικό θα πρέπει να είναι σε τέτοια έκταση που να είναι σίγουρο ότι θα μπορούν να εκτελεστούν στο σωστό χρόνο ώστε να μην υπάρχει ρίσκο που να έχει αντίκτυπο στην ποιότητα.

Θα πρέπει επίσης να διασφαλίζεται ότι το νεοεισερχόμενο προσωπικό θα εκπαιδεύεται κατάλληλα **πριν** αναλάβει καθήκοντα και υπευθυνότητες.

Η αποτελεσματικότητα της εκπαίδευσης θα πρέπει να αξιολογείται σε τακτά χρονικά διαστήματα και να καταγράφεται σε κατάλληλα αρχεία ( training records).

Προσωπικό με αρμοδιότητες σχετικές με υπηρεσίες αποθήκευσης και διανομής πρέπει να εκπαιδεύεται στις απαιτήσεις των Καλών Πρακτικών Διανομής ( GDP, Good Distribution Practices)<sup>3</sup>.

Προσωπικό που χειρίζεται προϊόντα συγκεκριμένης επικινδυνότητας (hazardous materials/high potent), ναρκωτικά (narcotics/controlled substances) η άλλα ευαίσθητα προϊόντα θα πρέπει επίσης να εκπαιδεύεται κατάλληλα με βάση τις κατευθύνσεις των αρχών EHS του Οργανισμού ( Environmental Health and Safety), της διαχείρισης ναρκωτικών αλλά και τις απαιτήσεις των τοπικών κανονισμών.

### 5.1.3 Διαχείριση & έλεγχος αλλαγών (Change Management / Control of Change)

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να προσδιορίσει τα απαραίτητα βήματα ώστε να γίνει η εκκίνηση, αποτίμηση, έγκριση και εφαρμογή των αλλαγών εκείνων που εν δυνάμει μπορούν να έχουν αντίκτυπο στην ποιότητα, ασφάλεια και απόδοση ενός φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής του.

Τα βήματα που πρέπει να ακολουθηθούν εξαρτώνται ευθέως από την έκταση και το εύρος των αλλαγών αυτών.

Υπάρχουν κρίσιμες αλλαγές όπως η λειτουργία ενός νέου εργοστασίου η μιας νέας παραγωγικής μονάδας, η αλλαγή στις παραγωγικές η αναλυτικές διαδικασίες ενός φαρμάκου, η αλλαγή του εξοπλισμού της παραγωγής, η αλλαγή ενός προμηθευτή δραστικών α υλών, εκδοχων και πρωτογενών υλικών συσκευασίας ( φιαλιδίων, αμπουλων κλπ) η αλλαγή τόπου παραγωγής, η σύμβαση με έναν νέο εταίρο υπηρεσιών Διανομής κοκ αλλά και λιγότερο κρίσιμες όπως η αλλαγή των εικαστικών, η αλλαγή δευτερογενών υλικών συσκευασίας ( κουτιών, ετικετών κλπ) , η αλλαγή της έδρας ενός Οργανισμού, οργανωτικές αλλαγές κοκ.

Στις κρίσιμες αλλαγές, απαιτείται πάντοτε η σχετική **διαδικασία επικύρωσης** ( validation process) που έχει ως βασικό σκοπό να τεκμηριώσει ότι οι αλλαγές που εφαρμόζονται δεν έχουν δυσμενές αντίκτυπο στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου.

Τα βασικά στάδια της διαδικασίας είναι τα παρακάτω :

- ✓ η αποτίμηση που η αλλαγή επιφέρει στην επιχειρηματική λειτουργία του Οργανισμού ( Business impact assessment )
- ✓ η αποτίμηση, η κατηγοριοποίηση και το αντίκτυπο στις τεχνικές διαδικασίες ( Technical Impact Assessment )
- ✓ η επισκόπηση και η έγκριση
- ✓ η εκτέλεση
- ✓ η εφαρμογή &
- ✓ η αποπεράτωση της διαδικασίας ( closure)



Όλα τα παραπάνω πρέπει να τεκμηριώνονται κατάλληλα στα σχετικά έγγραφα αναφοράς της αλλαγής ( control of change report).

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στις περιπτώσεις εκείνες όπου η αλλαγή έχει αντίκτυπο στα εγκεκριμένα στοιχεία του φαρμάκου ( regulatory impact) όπως η σύνθεσή του, το εργοστάσιο παραγωγής του, η διαμόρφωση της συσκευασίας του, ο χρόνος ζωής του, οι συνθήκες αποθήκευσης και οι θεραπευτικές του ενδείξεις, καθώς στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται πάντοτε και η σχετική τροποποίηση της Άδειας Κυκλοφορίας του ώστε να διασφαλίζεται η κανονιστική συμμόρφωση ( Regulatory compliance).

#### **5.1.4 Διαχείριση Επιθεωρήσεων ( Inspections Management )**

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να προσδιορίσει, χρησιμοποιώντας την κατάλληλη τεκμηρίωση, τα βήματα που πρέπει να ακολουθηθούν σε ό,τι αφορά στην προ-ενεργητική διαχείριση επιθεωρήσεων ενός Οργανισμού από τις αρμόδιες Ρυθμιστικές ή άλλες Αρχές, τη μητρική εταιρία αν υπάρχει ή άλλα τρίτα μέρη, περιλαμβανομένων αυτών που δεν προαναγγέλλονται.

Το σημείο εκκίνησης πρέπει να είναι ο ορισμός του προσώπου του Οργανισμού στο οποίο θα γίνει η ανάθεση του καθήκοντος της διαδικασίας επιθεώρησης,

Το επόμενο βήμα θα πρέπει να είναι ο καθορισμός της ατζέντας ( check list), οι ημερομηνίες επιθεώρησής, ο σκοπός της επιθεώρησης, ο αριθμός των επισκεπτών, η εκ των προτέρων γνωστοποίηση εγγράφων και πληροφοριών που θα ζητηθούν στη διάρκεια της επιθεώρησης και τα τμήματα και οι τομείς του Οργανισμού στους οποίους θα αφορά η επιθεώρηση.

Η έγκαιρη ενημέρωση της ηγετικής ομάδας του Οργανισμού όπως επίσης και του προσωπικού που θα διαχειριστεί την επιθεώρηση, είναι ουσιώδης.

Στο τέλος κάθε ημέρας επιθεώρησης, συνιστάται να γίνεται απολογισμός ( wrap up ) με τα συμπεράσματα της επιθεώρησης, τις παρατηρήσεις, τις συστάσεις αλλά και με την οριστικοποίηση του προγράμματος της επόμενης ημέρας.

Στην τελική συνάντηση πρέπει να διασφαλιστεί η επαρκής κατανόηση των παρατηρήσεων των επιθεωρητών αλλά και των απαιτούμενων διορθωτικών ενεργειών μαζί με τις χρονικές τους προθεσμίες.

Ακολουθεί η γραπτή κοινοποίηση της λεπτομερούς αναφοράς της επιθεώρησης από τους επιθεωρητές ( detailed audit report), η κατηγοριοποίηση της κρισιμότητας των παρατηρήσεων ( critical/major/minor), η προετοιμασία του πλάνου των διορθωτικών -προληπτικών ενεργειών από τους επιθεωρούμενους ( corrective/preventive action plan ) αλλά και η συστηματική παρακολούθηση της προόδου τους ( follow up) μέσα στις συμφωνημένες προθεσμίες.

### 5.1.5 Εσωτερικές Επιθεωρήσεις Ποιότητας ( Internal Quality Audits)

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να επαληθεύσει ότι όλα τα στοιχεία του συστήματος Ποιότητας του Οργανισμού είναι σε πλήρη συμμόρφωση με τους ισχύοντες κανονισμούς, τις εταιρικές πολιτικές, και τις εσωτερικές απαιτήσεις αλλά και να παρέχει αντικειμενικές αποδείξεις η και συστάσεις σχετικά με τις ευκαιρίες βελτίωσης της συμμόρφωσης και της επιχειρηματικότητας.

Ο υπεύθυνος Ποιότητας πρέπει να σχεδιάσει και να προγραμματίσει τη βασική στρατηγική εσωτερικών ελέγχων εστιάζοντας κατά προτεραιότητα στις περιοχές υψηλού ρίσκου η οπουδήποτε έχουν αναφερθεί συχνά προβλήματα στο παρελθόν, λαμβάνοντας πάντοτε υπόψη τυχόν οργανωτικές αλλαγές, αλλαγές σε συστήματα, διαδικασίες και τεχνολογίες, αλλά και αποτελέσματα και εκβάσεις προηγούμενων ελέγχων.

Το επόμενο βήμα πρέπει να είναι η επιλογή της ομάδας που θα διενεργήσει τον εσωτερικό έλεγχο με κριτήρια τα προσόντα, την εμπειρία και την δια-τμηματική εκπαίδευση που έχει παρασχεθεί. Πιθανόν να χρειαστεί και η προσθήκη κάποιου εξωτερικού συνεργάτη ώστε να υποστηρίξει τη διαδικασία εσωτερικού ελέγχου.

Η ομάδα πρέπει να έχει κατάλληλα προετοιμαστεί λαμβάνοντας υπόψη :

- ✓ τους κανονισμούς, τις πολιτικές και τις διαδικασίες
- ✓ τα αποτελέσματα προηγούμενων ελέγχων, τις διορθωτικές ενέργειες, τις τυχόν αποκλίσεις και τα τυχόν ποιοτικά και κανονιστικά προβλήματα για τα οποία έχει υπάρξει κλιμάκωση ( escalation) και ενημέρωση της διοίκησης.
- ✓ ότι πρέπει να ενημερώσει τα τμήματα και τους ανθρώπους που θα επιθεωρηθούν ως προς τις απαιτήσεις που απορρέουν από τις πολιτικές και τους κανονισμούς.

Κατά της διάρκεια της επιθεώρησης πρέπει να παρασχεθεί επαρκής χρόνος στα τμήματα και στους ανθρώπους που ελέγχονται ώστε να διασφαλιστεί η πλήρης κατανόηση των διαδικασιών και του απαιτούμενου βαθμού συμμόρφωσης.

Η ομάδα ελέγχου θα πρέπει κατόπιν να τεκμηριώσει μια αναφορά των συμπερασμάτων και των παρατηρήσεων συμπεριλαμβανομένου του βαθμού κρισιμότητάς τους στην κλίμακα critical-major-minor.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε τυχόν **επαναλαμβανόμενες αστοχίες** η παρατηρήσεις από προηγούμενους ελέγχους για τις οποίες δεν έχουν ληφθεί επαρκή διορθωτικά μέτρα η υπήρξαν δεσμεύσεις που δεν τηρήθηκαν.

Αν σημειωθεί περιστατικό μη συμμόρφωσης σε κανονιστικό θέμα με την έννοια της παραβίασης στοιχείων της Άδειας Κυκλοφορίας, τότε αυτό πρέπει να επικοινωνήσει άμεσα στη διοίκηση του Οργανισμού.

Μετα το τέλος της διαδικασίας ελέγχου, ο επικεφαλής του Τμήματος Ποιότητας, πρέπει να ετοιμάσει σχετική αναφορά (audit report) την οποία να κοινοποιήσει στη Διοίκηση αλλά και στα τμήματα που ελέγχθηκαν.

Τα τμήματα που ελέγχθηκαν πρέπει να ετοιμάσουν πλάνο διορθωτικών/προληπτικών ενεργειών με δεσμευτικές ημερομηνίες υλοποίησής τους.

### 5.1.6 Εξωτερικές Επιθεωρήσεις Ποιότητας ( External Quality Audits)

Πολύ συχνά η παραγωγή και συσκευασία φαρμακευτικών προϊόντων, η ποιοτική και ποσοτική τους ανάλυση και η διανομή τους, ανατίθενται σε τρίτους παροχους ( 3<sup>rd</sup> parties providers) .

Ο Οργανισμός είναι υπεύθυνος για την παρακολούθηση της ποιότητας όχι μόνο εσωτερικά, αλλά και στους παροχους των υπηρεσιών αυτών σε ό,τι αφορά στα προϊόντα του Οργανισμού.

Αυτό επιτυγχάνεται με τους ελέγχους και τις επιθεωρήσεις σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να περιγράψει τα βήματα που πρέπει να ακολουθούνται από την επιλογή ενός τρίτου παροχου μέχρι την πιστοποίηση, αξιολόγηση και παρακολούθηση των συστημάτων και διαδικασιών ποιότητας που έχει εγκαθιδρύσει.

Κατά χρονολογική σειρά, και πριν την τελική επιλογή ενός παροχου, προηγείται η έρευνα αγοράς και η αξιολόγηση των παραγωγικών, τεχνολογικών και άλλων δυνατοτήτων των παροχων που δραστηριοποιούνται στις συγκεκριμένες υπηρεσίες ( capabilities & technologies ). Αυτό συνήθως ονομάζεται Market Intelligence.

Αφού ο Οργανισμός επιλέξει τον η τους κατάλληλους παροχους, ακολουθεί μια συμφωνία εμπιστευτικότητας ( Confidentiality/Non Disclosure Agreement ), ένα μη δεσμευτικό προσύμφωνο ( Letter of Intent) με βάση το οποίο μπορεί να πραγματοποιήσει λεπτομερή έλεγχο στις εγκαταστάσεις του υποψηφίου παροχου ( Due Diligence) δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στα συστήματα και τις διαδικασίες ποιότητας.

Αν τα ευρήματα του ελέγχου είναι διαχειρισιμα, ακολουθεί το πλάνο διορθωτικών/προληπτικών ενεργειών που συμφωνείται από κοινού.

Αφού συμφωνηθούν οι εμπορικοί όροι και οι διορθωτικές ενέργειες έχουν στο μεταξύ ολοκληρωθεί, ακολουθεί η υπογραφή Τεχνικού Συμβολαίου Ποιότητας ( Technical Quality Agreement) και ο έλεγχος πιστοποίησης ( Qualification Audit).

Με το Τεχνικό Συμβόλαιο Ποιότητας, συμφωνούνται οι υπηρεσίες που θα παρέχει ο παροχος από ποιοτικής πλευράς, οι ρόλοι και υπευθυνότητες των εταίρων καθώς επίσης και η συχνότητα των ελέγχων από μέρους του Οργανισμού ( Regular GxP audits), που συνήθως γίνονται ανά διετία η τριετία.

Αν κατά τη διάρκεια της συνεργασίας και στο διάστημα μεταξύ δυο ελέγχων, προκύψουν έκτακτα ποιοτικά προβλήματα ή μεγάλες κρίσιμες αλλαγές όπως πχ νέος παραγωγικός χώρος, νέα διαδικασία παραγωγής, νέος χώρος αποθήκευσης, αυξανόμενη τάση στα παράπονα για την ποιότητα ενός προϊόντος, ανάκληση ενός προϊόντος που οφείλεται σε αστοχίες των υπηρεσιών του παροχού, αναλυτικά αποτελέσματα εκτός προδιαγραφών κλπ, προβλέπεται συνήθως και η πραγματοποίηση ενός έκτακτου ελέγχου που εστιάζει στο συγκεκριμένο πρόβλημα και είναι γνωστό ως for cause audit.

Οι χρόνοι και η ατζέντα των περιοδικών ή μη επιθεωρήσεων συμφωνούνται από κοινού και στο τέλος της διαδικασίας ακολουθεί η επίσημη αναφορά ελέγχου ( audit report) όπου καταγράφεται το σύνολο των παρατηρήσεων και η κατηγοριοποίησή τους καθώς και η τελική αξιολόγηση του παροχού. Ακολουθούν οι διορθωτικές/προληπτικές ενέργειες με δεσμευτικές χρονικές προθεσμίες.

Αν υπάρξουν εξαιρετικά κρίσιμες παρατηρήσεις ή παρατηρούνται σημαντικά κενά στα συστήματα ποιότητας του παροχού που μπορεί να έχουν δυσμενείς συνέπειες στην ποιότητα και την ασφάλεια των προϊόντων, τότε απαιτείται άμεση ενημέρωση και κοινοποίηση τους στη διοίκηση του Οργανισμού και εφαρμογή μιας άλλης διαδικασίας, γνωστής ως Διαχείριση Μείωσης Ρίσκου (Risk Mitigation Management ).

Η επιθεώρηση, ο έλεγχος και η πιστοποίηση ενός Κέντρου Διανομής, εξετάζεται αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο.

### **5.1.7 Επιλογή, Επιθεώρηση και Πιστοποίηση Κέντρου Διανομής (Selection, Inspection & Qualification of a Distribution Center)**

Η παραλαβή, αποθήκευση και διανομή φαρμακευτικών προϊόντων είναι επίσης κρίσιμες διαδικασίες από ποιοτικής πλευράς και απαιτούν κατάλληλες ενέργειες και αποφάσεις σύμφωνες με τους Κανόνες Καλών Πρακτικών Διανομής<sup>3</sup>.

Οι υπηρεσίες αυτές ανατίθενται συνήθως σε τρίτους παροχους που διαθέτουν τις κατάλληλες εγκαταστάσεις και την τεχνογνωσία.

Οι τρίτοι παροχοι πρέπει να επιλέγονται και να πιστοποιούνται μετα από τους σχετικούς ελέγχους και επιθεωρήσεις που να καλύπτουν όλο το εύρος των λειτουργιών τους και των παρεχόμενων υπηρεσιών, συνοπτικά ως εξής :

#### **Παραλαβή**

Ο χώρος παραλαβής θα πρέπει να είναι κατάλληλα διαμορφωμένος ώστε να προστατεύει τα εισερχόμενα προϊόντα από ακραίες καιρικές συνθήκες η άλλους παράγοντες που είναι δυνατόν να επηρεάσουν δυσμενώς την ποιότητά τους. Ο χώρος παραλαβής θα πρέπει να είναι ειδικά σχεδιασμένος ώστε να πλήρως διαχωρισμένος από τους χώρους αποθήκευσης.

Εάν ένα προϊόν πρέπει να διακινείται σε ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας όπως πχ τα προϊόντα κρύας αλυσίδας, τότε αμέσως μετα την παραλαβή του, η θερμοκρασία θα πρέπει να ελέγχεται ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν υπήρξαν αποκλίσεις κατά τη μεταφορά του στο Κέντρο Διανομής.

Προϊόντα κρύας αλυσίδας θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να αποθηκεύονται το αργότερο σε 30' μετα την παραλαβή τους.

Τα παραλαμβανόμενα προϊόντα θα πρέπει επίσης να ελέγχονται σε σχέση με τα συνοδευτικά τους έγγραφα ως προς τα είδη των προϊόντων, τις παρτίδες, τις ημερομηνίες λήξης κλπ, να έχουν παραληφθεί από εγκεκριμένο προμηθευτή η πελάτη, να μη φέρουν φθορές η αλλοιώσεις και επίσης να μην έχουν παραποιηθεί.

Οι απαιτήσεις σχετικά με την Παραλαβή, περιγράφονται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 5.2.5, Παραλαβές Προϊόντων, των πρότυπων ειδικών διαδικασιών λειτουργίας, στη σελίδα 69.

## **Αποθήκευση**

Ο χώρος αποθήκευσης θα πρέπει να έχει το κατάλληλο μέγεθος και να έχει σχεδιαστεί και κατασκευαστεί με όλες τις απαιτούμενες προδιαγραφές ώστε να διευκολύνει το να διατηρείται καθαρός, να συντηρείται και να υποστηρίζει τις συγκεκριμένες λειτουργίες για τις οποίες προορίζεται.

Πολύ σημαντικό είναι να υπάρχει διαδικασία ελέγχου απεντόμωσης ( pest control ) όπως επίσης και επαρκής χωρος για συχνές και τακτικές αποθηκεύσεις εξοπλισμού, υλικών και προϊόντων.

Ο χώρος αποθήκευσης πρέπει να διαχωρίζεται κατάλληλα από τους χώρους παραλαβής, τους χώρους αποθήκευσης προϊόντων σε καραντίνα και τους χώρους αποθήκευσης ακατάλληλων προϊόντων ως μέσο πρόληψης για πιθανές επιμολύνσεις η μίξεις .

Θα πρέπει επίσης να διαθέτει επαρκή φωτισμό και εξαερισμό.

Η εγκατάσταση θα πρέπει να διαθέτει διαδικασία τακτικού περιβαλλοντικού ελέγχου.

Οι υπηρεσίες αποθήκευσης θα πρέπει να έχουν πιστοποιηθεί κατάλληλα. Οι πιστοποιήσεις πρέπει να είναι σχετικές με την εγκατάσταση αυτή καθ' εαυτή και τον εξοπλισμό ( Installation Qualification, IQ), τις λειτουργίες (Operations Qualification, OQ) και την απόδοση (Performance Qualification, PQ).

Αναλυτική περιγραφή των διαδικασιών αποθήκευσης υπάρχει στο Κεφάλαιο 2.6 Αποθήκευση Προϊόντων.

## **Μεταφορά και Τελική Διανομή**

Η μεταφορά και διανομή των φαρμακευτικών προϊόντων στους τελικούς πελάτες/παραλήπτες, θα πρέπει να γίνεται υπό τις κατάλληλες συνθήκες, που να είναι σύμφωνες με τις προδιαγραφές των προϊόντων αυτών, ώστε να διασφαλίζεται η ταυτοποίηση και η ποιότητά τους.

Τα μέσα μεταφοράς θα πρέπει να είναι πιστοποιημένα και να φέρουν εξοπλισμό που να έχει βαθμονομηθεί κατάλληλα.



Η θερμοκρασία κατά τη διάρκεια της μεταφοράς θα πρέπει να ελέγχεται με βάση τις προδιαγραφές, τις κανονιστικές απαιτήσεις και τις υποχρεώσεις που απορρέουν από την Τεχνική Συμφωνία Ποιότητας.

Η συμμόρφωση με τα παραπάνω θα πρέπει να τεκμηριώνεται με τα κατάλληλα τεχνικά μέσα πχ συσκευές μέτρησης και καταγραφής θερμοκρασίας ( data loggers, temptale devices).

Αναλυτική περιγραφή της διαδικασίας αυτής υπάρχει στο Κεφάλαιο 2.7, Τελική Διανομή και Παράδοση προϊόντων.

### **Επιλογή Παροχου Διανομής**

Η επιλογή ενός παροχου Διανομής πρέπει να γίνεται μετά από έρευνα αγοράς και μετά την επιθεώρηση με βάση πάντοτε τα κριτήρια των Καλών Πρακτικών Διανομής.

Η επιθεώρηση ενός παροχου υπηρεσιών Διανομής πρέπει να γίνεται από τον υπεύθυνο Ποιότητας και άλλο εκπαιδευμένο προσωπικό με βάση συγκεκριμένο κατάλογο ελέγχου<sup>4</sup> ( check list) που επισυνάπτεται στη βιβλιογραφία<sup>9</sup>.

Μετά και την ολοκλήρωση της επιθεώρησης, ακολουθούν κατά τα γνωστά οι διορθωτικές/προληπτικές ενέργειες σε περίπτωση που ταυτοποιηθούν κενά ή αστοχίες, η συγγραφή του εμπορικού συμβολαίου καθώς και της Τεχνικής Συμφωνίας Ποιότητας.

### 5.1.8 Επισκόπηση Θεμάτων Ποιότητας από τη Διοίκηση (Management Review)

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να περιγράψει τα βήματα της επισκόπησης από τη διοίκηση του Οργανισμού, σε τακτά χρονικά διαστήματα, των θεμάτων Ποιότητας ώστε να υπάρχει επαρκής κατανόηση σχετικά με το πόσο αποδοτικό και αποτελεσματικό είναι το σύστημα Ποιότητας καθώς επίσης και να εντοπίσει τυχόν κενά και περιοχές ρίσκου και να πάρει τις αναγκαίες διορθωτικές αποφάσεις εάν αυτό απαιτείται.

Η επισκόπηση συνιστάται να γίνεται ανά τρίμηνο κατά προτίμηση με την παρουσία όλης της ηγετικής ομάδας του Οργανισμού ( leadership team ) και ιδιαίτερα σε επίπεδο τέτοιο που να μπορεί να υποστηρίξει τη λήψη αποφάσεων ( decision making level).

Η παρουσία των υπευθύνων Κανονιστικών Υποθέσεων ( Regulatory Affairs), των Ιατρικών Υποθέσεων ( Medical Affairs), των Κλινικών Μελετών, των θεμάτων Φαρμακο -επαγρύπνησης και των Υπηρεσιών Πελάτη ( Customer Service) κρίνεται ως ουσιώδης.

Τα παρακάτω θέματα συνιστάται να συζητούνται κατά της διάρκεια της επισκόπησης :

- ✓ Δράσεις που είχαν αποφασιστεί στην προηγούμενη επισκόπηση
- ✓ Στρατηγικοί ποιοτικοί στόχοι -κλειδιά και δείκτες απόδοσης
- ✓ Επάρκεια του συστήματος Ποιότητας, σε ό,τι αφορά στην οργανωτική δομή, τη στελέχωση και τους πόρους
- ✓ Διορθωτικές /Προληπτικές ενέργειες, αξιολόγηση αποτελεσματικότητας, τάσεις
- ✓ Τυχόν αναφορές στις κατά τόπους Αρχές όπως προειδοποιήσεις, ανακλήσεις και αποκλίσεις στις προδιαγραφές των προϊόντων
- ✓ Αποτελέσματα εσωτερικών επιθεωρήσεων και επιθεωρήσεων από τις Αρχές
- ✓ Πρόοδος σε σχέση με τις δεσμεύσεις έναντι των Αρχών, που έχουν αναληφθεί το προηγούμενο διάστημα για διορθωτικές ενέργειες

- ✓ Ποιοτικά παράπονα πελατών, αναφορές για Ανεπιθύμητες Ενέργειες, τάσεις
- ✓ Εξωτερικές αλλαγές που μπορεί να επηρεάσουν την ποιότητα των προϊόντων ( πχ αλλαγές κανονισμών, αλλαγές εργοστασίων παραγωγής, αλλαγές κέντρων διανομής κλπ.)
- ✓ Διάφορα ποιοτικά θέματα για τα οποία έχει υπάρξει πρόσφατη κλιμάκωση

Μετα το πέρας της επισκόπησης θα πρέπει να καταγράφονται τα πρακτικά με τα ονόματα των συμμετεχόντων, τα θέματα που συζητήθηκαν καθώς επίσης και τις δράσεις που αποφασίστηκαν μαζί με τις σχετικές προθεσμίες.

Θα πρέπει επιπλέον να υπάρχει ένα γενικό συμπέρασμα σχετικά με την επάρκεια του συστήματος Ποιότητας και το βαθμό συμμόρφωσής του στους Κανονισμούς και τις εταιρικές πολιτικές.

Θέματα που απαιτούν περαιτέρω κλιμάκωση θα πρέπει επίσης να έχουν συμφωνηθεί και συζητηθεί αναλυτικά.

### 5.1.9 Διαχείριση Αποκλίσεων ( Deviations Management)

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να περιγράψει τα βήματα της διαχείρισης αποκλίσεων με τελική στόχευση τη συνεχή βελτίωση της ποιότητας.

Μια απόκλιση δημιουργείται ως αποτέλεσμα οποιουδήποτε συστατικού, διαδικασίας, συνθηκών η τελικού προϊόντος που δεν πληροί τις προδιαγραφές η δεν ανταποκρίνεται στις προσδοκίες του πελάτη/καταναλωτή η παραβαίνει τους κανονισμούς η επιδεικνύει δυσμενείς και ανεπιθύμητες τάσεις συμμόρφωσης.

Παραδείγματα αποτελούν οι αποκλίσεις θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης ενός προϊόντος, λάθη στην εφαρμογή των εικαστικών και των κειμένων των υλικών συσκευασίας ( κουτί, οδηγία χρήσεως, ετικέτα), αποκλίσεις που είναι δυνατόν να παρατηρηθούν στη διαδικασία της διανομής στην αγορά και στον έλεγχο του τελικού προϊόντος η αποκλίσεις που οφείλονται σε μη τήρηση των διαδικασιών. Σχετική μελέτη αναφέρεται στη Βιβλιογραφία<sup>19</sup>.

Οι αποκλίσεις στην παραγωγική διαδικασία μπορούν επίσης να διακριθούν σε αποκλίσεις τάσεων ( OOT, out of trend) η αποκλίσεις προδιαγραφών ( OOS, out of specifications).

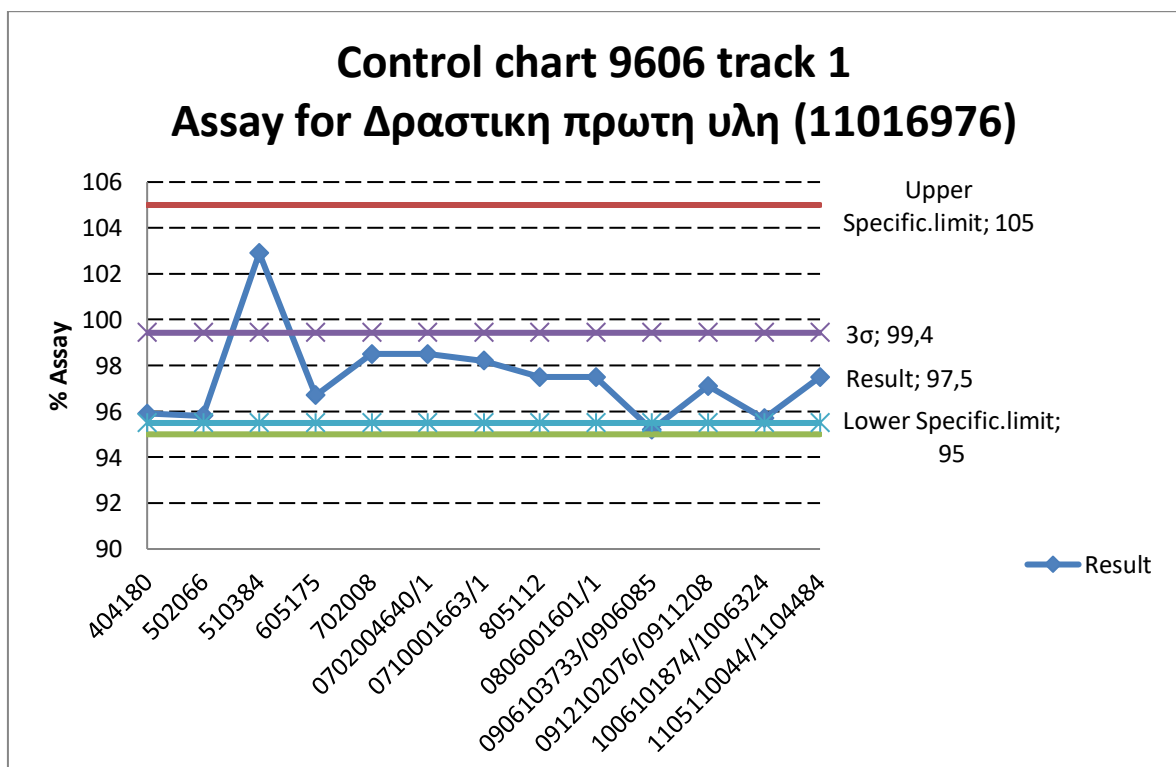
Σε συνεργασίες με τρίτους παροχους και στις σχετικές Τεχνικές Συμφωνίες Ποιότητας, θα πρέπει οπωσδήποτε να έχει προβλεφθεί η διαχείριση των αποκλίσεων η οποία θα πρέπει να περιγράφει αναλυτικά ποιες κατηγορίες αποκλίσεων απαιτούν εκ των προτέρων γνωστοποίηση αλλά και ποιες απαιτούν εκ των προτέρων έγκριση σε ό,τι αφορά στις άμεσες και μακροπρόθεσμες προτεινόμενες διορθωτικές ενέργειες.

Κάθε απόκλιση πρέπει καταγράφεται σε ειδικό έντυπο αναφοράς ( deviation report), μαζί με τα παρακάτω στοιχεία :

- ✓ Λεπτομερής περιγραφή της απόκλισης
- ✓ Αποτίμηση κίνδυνου λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα της απόκλισης αλλά και την πιθανότητα η απόκλιση να ξανασυμβεί.
- ✓ Περιγραφή της διερεύνησης που έχει πραγματοποιηθεί μαζί με την έκβαση και το συμπέρασμα της διερεύνησης αυτής.

- ✓ Συστάσεις και αιτιολόγηση για λήψη επείγουσας δράσης
- ✓ Έγκριση της διερεύνησης και των επειγουσών δράσεων-αν έχουν αποφασιστεί
- ✓ Απόφαση διάθεσης ( disposition decision) για το προϊόν στο οποίο αφορά η απόκλιση που καταγράφηκε ( απόρριψη η απελευθέρωση της συγκεκριμένης παρτίδας του προϊόντος)
  
- ✓ Συμπλήρωση της διερεύνησης με τα πιθανά αίτια της απόκλισης
- ✓ Απόφαση για λήψη η όχι διορθωτικών/προληπτικών ενεργειών
- ✓ Τακτική επισκόπηση των δεικτών ώστε να επισημαίνονται εγκαίρως αποκλίσεις και προβλήματα, ειδικά αν είναι επαναλαμβανόμενα και οφείλονται στις ίδιες αιτίες.

Παράδειγμα απόκλισης τύπου Out of Trend, επισυνάπτεται παρακάτω και αφορά στην περιεκτικότητα της δραστικής ενός φαρμάκου σε σχέση με την εγκεκριμένη ονομαστική τιμή της που αναγράφεται στη συσκευασία :



### 5.1.10 Διορθωτικές -Προληπτικές Ενέργειες (Corrective & Preventive Action Plan-CAPA)

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να περιγράψει τα βήματα για τη δημιουργία διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών που στοχεύουν και αυτά στη συνεχή βελτίωση της ποιότητας.

Η διαδικασία ενεργοποιείται κάθε φορά που αναφέρονται ποιοτικά προβλήματα όπως αποκλίσεις, παράπονα πελατών, επιθεωρήσεις από τις Αρχές και παρατηρήσεις που απαιτούν την ανάληψη μακροπρόθεσμων δράσεων ώστε να εξαλείψουν τις αιτίες εκείνες που δημιουργούν τα προβλήματα και να αποτρέψουν την επανάληψή τους.

Η διαδικασία μπορεί να ξεκινήσει ως ανταπόκριση σε ένα σοβαρό πρόβλημα, όρια στα οποία έχει παρατηρηθεί υπέρβαση ή αρνητικές τάσεις.

Όπως ειπώθηκε και προηγούμενα, οι διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες λαμβάνονται άμεσα και οριστικοποιούνται κατά τη διάρκεια της διερεύνησης ενός προβλήματος έτσι ώστε να ληφθεί και η κατάλληλη απόφαση διάθεσης.

**Είναι σημαντικό να προσδιορίζεται πάντοτε το εύρος εφαρμογής της διαδικασίας και το να γίνεται κατανοητό πότε ένα πρόβλημα απαιτεί κλιμάκωση**, πράγμα που καθιστά αναγκαίες τις διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες. Μπορεί να υπάρχουν για παράδειγμα, μεμονωμένα περιστατικά ή άλλα προβλήματα χωρίς αρνητική τάση που να μην απαιτούν μια σε βάθος διερεύνηση, ιδιαίτερα όταν οι αιτίες δημιουργίας τους είναι προφανείς.

Μια ολοκληρωμένη και συστηματική μέθοδος διορθωτικών/προληπτικών ενεργειών που στοχεύει στο να ταυτοποιήσει, ελέγξει και επιλύσει προβλήματα μη συμμόρφωσης, θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει τα εξής :

-μια καλά τεκμηριωμένη διαδικασία για ταυτοποίηση και διερεύνηση ποιοτικών προβλημάτων όπως αυτά που αναφέρθηκαν παραπάνω

- ✓ μια σαφή διασύνδεση με τη διαδικασία Ελέγχου των Αλλαγών ( control of Change) κατά τρόπο ώστε κάθε αλλαγή ή τροποποίηση σχετική με προϊόντα ή διαδικασίες να τηρεί τις οδηγίες που μπορεί να περιλαμβάνουν εκπαίδευση ή επικύρωση ( validation)
- ✓ εάν η αιτία για ένα ποιοτικό πρόβλημα δεν μπορεί τελικά να ταυτοποιηθεί ή δεν είναι αρκετά εφικτό να εξαλείψει το πρόβλημα, τότε συνιστάται η εγκαθίδρυση μιας επαρκώς τεκμηριωμένης στρατηγικής που να μειώσει την πιθανότητα επανεμφάνισης του προβλήματος

- ✓ οι διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες πρέπει να ακολουθούνται από μια αξιολόγηση αποτελεσματικότητας που να αποδεικνύει όσο το δυνατόν πιο αντικειμενικά ότι η εφαρμογή τους μείωσε την τάση επανεμφάνισης του προβλήματος
- ✓ το πλάνο διορθωτικών/ προληπτικών ενεργειών θα πρέπει πάντοτε να εγκρίνεται από τον υπεύθυνο Ποιότητας κατά το στάδιο σχεδιασμού, εφαρμογής, επισκόπησης και τελικής αξιολόγησης.

### 5.1.11 Διαχείριση Κινδύνου (Quality Risk Management)

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να παρέχει στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή στον τοπικό αντιπρόσωπο, την απαραίτητη επιστημονική βάση ώστε να διαχειρίζεται κατάλληλα καταστάσεις που μπορεί να εμπεριέχουν κίνδυνο και ρίσκο σε ό,τι αφορά στους ασθενείς.

Μια αποτελεσματική διαδικασία διαχείρισης κινδύνου θα πρέπει να στοχεύει :

- ✓ στη βελτίωση της λήψης των αποφάσεων εκείνων που παρέχουν όφελος στους ασθενείς
- ✓ στη μείωση της υποκειμενικότητας και της προκατάληψης, χρησιμοποιώντας προσεγγίσεις βασισμένες σε επιστημονικά δεδομένα
- ✓ στην κατάταξη και προτεραιοποίηση των κινδύνων ώστε να γίνει η καλύτερη δυνατή αξιοποίηση των πόρων
- ✓ στη βελτίωση της διαφάνειας και την οικοδόμηση εμπιστοσύνης με τις Αρχές ή άλλους ελεγκτικούς οργανισμούς

Η διαχείριση κινδύνου πρέπει να είναι μια συστηματική διαδικασία που ν'αφορά στην αξιολόγηση, τον έλεγχο, την επικοινωνία και την επισκόπηση των κινδύνων που σχετίζονται με την ποιότητα ενός φαρμακευτικού προϊόντος δια μέσου του κύκλου ζωής του.

Οι δυο βασικές αρχές της διαδικασίας είναι :

- ✓ η εκτίμηση του κινδύνου θα πρέπει να στηρίζεται στην επιστημονική γνώση και την ασφάλεια του ασθενούς και
- ✓ η προσπάθεια, η τεκμηρίωση και οι πόροι που απαιτούνται, θα πρέπει να είναι ανάλογοι με το επίπεδο του κινδύνου

Ένας κίνδυνος μπορεί να περιγραφεί, απαντώντας στις παρακάτω ερωτήσεις :

-Ποιος είναι ο κίνδυνος και τι θα μπορούσε να εξελιχθεί δυσμενώς ;

-Ποια είναι η σοβαρότητα και οι συνέπειες ;

-Ποιες είναι οι πιθανότητες μιας δυσμενούς εξέλιξης ;

-Πόσο ανιχνεύσιμος είναι ο κίνδυνος ;



## **Εκτίμηση και Αξιολόγηση Κινδύνου ( Risk Assessment )**

Μια βασική εκτίμηση και αξιολόγηση κινδύνου πρέπει να λαμβάνει υπόψη της την ταυτοποίηση του κινδύνου αυτού καθ' εαυτού αλλά και την ανάλυση και αποτίμηση των κινδύνων που έχουν τακτοποιηθεί σε σχέση με το βαθμό έκθεσης σ' αυτούς.

Σε ό,τι αφορά στην ταυτοποίηση ενός κινδύνου, η ομάδα ενός Οργανισμού που έχει οριστεί ως υπεύθυνη, θα πρέπει να ταυτοποιήσει τις ήδη γνωστές η εν δυνάμει διαδικασίες και λειτουργίες που μπορεί να εμπεριέχουν κίνδυνο αστοχίας, αναπτύσσοντας κατάλογο με γνωστά προβλήματα και προβληματισμό για άλλα εν δυνάμει.

Η ανάλυση κινδύνου περιλαμβάνει την κατηγοριοποίηση του, το πόσο σοβαρός είναι, την πιθανότητα να συμβεί και το πόσο εύκολα μπορεί να ανιχνευθεί.

Ως προς τη διαδικασία υπολογισμού του επιπέδου κινδύνου, ως πρώτο βήμα ορίζουμε κλίμακες σοβαρότητας, πιθανότητας και ανιχνευσιμότητας ως εξής :

### **Σοβαρότητα κινδύνου**

10=ακραίος κίνδυνος  
7=υψηλός κίνδυνος  
3=μέτριος κίνδυνος  
1=χαμηλός κίνδυνος

### **Πιθανότητα κινδύνου**

8=υψηλή πιθανότητα να συμβεί αρκετές φορές στη διάρκεια μιας περιόδου  
4=μέτρια πιθανότητα  
2=χαμηλή πιθανότητα  
1=ελάχιστη πιθανότητα

### **Ανιχνευσιμότητα κινδύνου**

4=μη ανιχνεύσιμος κίνδυνος  
3=ελάχιστα ανιχνεύσιμος κίνδυνος  
2=συχνά ανιχνεύσιμος κίνδυνος  
1=πάντοτε ανιχνεύσιμος κίνδυνος

Το επίπεδο κινδύνου ( γνωστό και ως Risk Priority Number, RPN) μπορεί κατόπιν να υπολογιστεί ως εξής :

**RPN=Επίπεδο κινδύνου=Σοβαρότητα x Πιθανότητα x Ανιχνευσιμότητα**

Σε ό,τι αφορά στον έλεγχο του κινδύνου, και εδώ ακολουθείται η γνωστή διαδικασία διορθωτικών/προληπτικών ενεργειών που στοχεύει στη μείωση του επιπέδου κινδύνου μέσω της μείωσης της σοβαρότητας και των συνεπειών, τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης και της αύξησης της ανιχνευσιμότητας.

Το επόμενο βήμα είναι η απόφαση για την αποδοχή του κινδύνου. Ένα αποδεκτό επίπεδο κινδύνου θα πρέπει να έχει τιμή RPN <40.

Ακολουθεί η καταγραφή των ευρημάτων, της ανάλυσης και των συμπερασμάτων, η ενδο- εταιρική επικοινωνία τους αλλά και η τακτική επισκόπηση.

Σχετική μελέτη για τη διαχείριση κινδύνου στην παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων, αναφέρεται στη Βιβλιογραφία<sup>20</sup>.

Μέρος τη διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου, θεωρείται και το **Σχέδιο Επιχειρηματικής Συνέχειας ( Business Continuity Plan)** για το οποίο υπάρχει σχετική αναφορά στο Κεφάλαιο 7-παραγραφος 7.5.

### **Διαχείριση & Αξιολόγηση Κινδύνου στη Johnson & Johnson : Case Study**

Η εταιρία Johnson & Johnson παράγει πολλά φαρμακευτικά της προϊόντα σε πάνω από 600 εργοστάσια τρίτων παροχων ανά τον κόσμο, και οι παραγωγικές διαδικασίες που είναι συχνά σύνθετες, απαιτούν κατάλληλη διαχείριση, τακτικούς ελέγχους αλλά και ανθρώπινους πόρους ώστε να διασφαλιστεί η συμμόρφωση προς τους τοπικούς Κανονισμούς, τις Καλές Παρασκευαστικές Πρακτικές αλλά και τις απαιτήσεις της ίδιας της εταιρίας.

Στα πλαίσια της διαχείρισης των εργοστασίων των τρίτων παροχων, ανέκυψε το ζήτημα της κατηγοριοποίησής τους με βασικό κριτήριο την επιχειρησιακή κρισιμότητα ( business criticality) αλλά και τους πιθανούς κινδύνους ( risk evaluation) ώστε μεταξύ άλλων να διασφαλιστεί ότι εφαρμόζεται το κατάλληλο επιχειρησιακό μοντέλο διαχείρισης, ότι οι κίνδυνοι είναι σχετικά διαχειρισσιμοι και ότι δεν δεσμεύονται δυσανάλογοι ανθρώπινοι πόροι για την επίβλεψη των εργοστασίων αυτών.

Αναπτύχθηκε λοιπόν ένα πρόγραμμα αποτίμησης κινδύνου με βάση κριτήρια όπως :

- ✓ την αξία των προϊόντων που παράγονται στο συγκεκριμένο εργοστάσιο
- ✓ τη δυνατότητα παραγωγής τους σε άλλο εργοστάσιο εάν αυτό απαιτηθεί
- ✓ το χρόνο που απαιτείται για τη μεταφορά τους σε άλλο εργοστάσιο
- ✓ την ύπαρξη Πλάνου Επιχειρησιακής Συνέχειας ( Business Continuity Plan)
- ✓ την ανταποκρισιμότητα του τρίτου παροχου σε έκτακτες ανάγκες παραγωγής
- ✓ την απόδοση του παροχου ως προς τις απαιτούμενες παραδόσεις
- ✓ την οικονομική ευρωστία του παροχου
- ✓ τις ψηφιακές του δυνατότητες
- ✓ τη συμμόρφωση του στις απαιτήσεις Ποιότητας
- ✓ την καταλληλοτητα της οργανωτικής του δομής &
- ✓ τη γενικότερη γεωπολιτική κατάσταση της χώρας όπου επιχειρεί

Σε κάθε ένα από τα παραπάνω κριτήρια, αποδόθηκε συγκεκριμένη βαρύτητα και η κατηγοριοποίηση των παροχων σε όρους αποτίμησης κινδύνου, έγινε με βάση διάγραμμα δυο αξόνων :

- του ρίσκου και
- της κρισιμότητας/αξίας

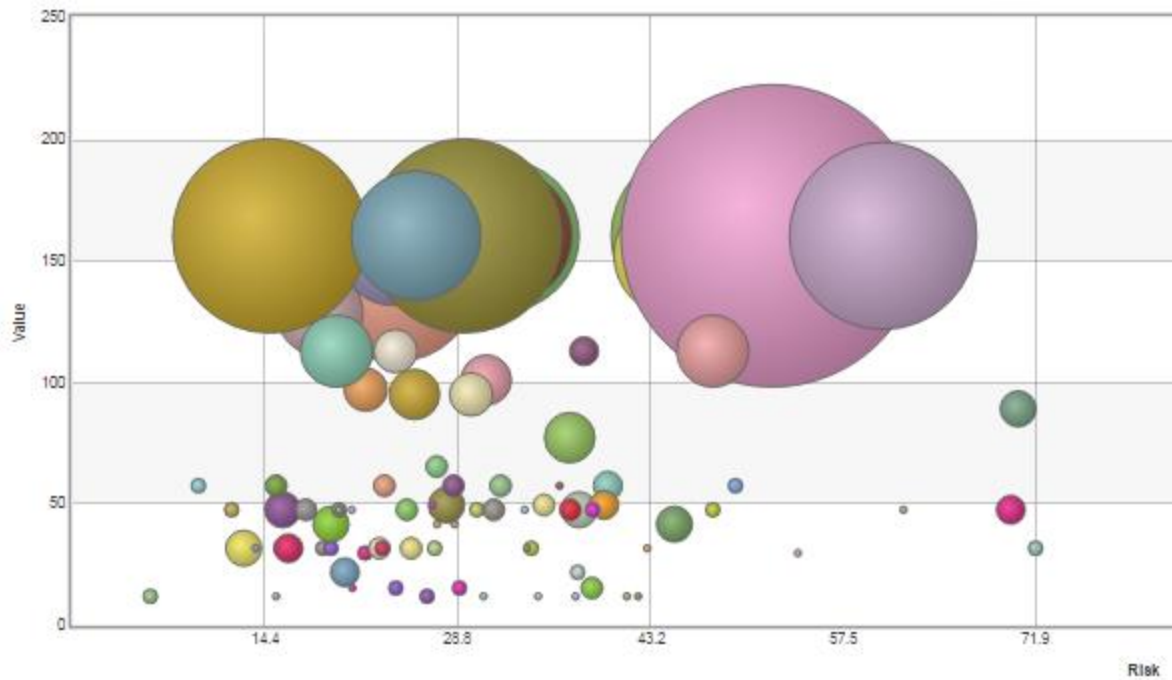
Η αξιολόγηση επικαιροποιείται κάθε χρόνο ώστε να λαμβάνονται υπόψη τυχόν αλλαγές.

Αφού ολοκληρωθεί η ετήσια αξιολόγηση, καταγράφονται οι επιδόσεις.

Σε παροχους με συστηματικά κακή ποιοτική επίδοση η με έλλειψη αξιοπιστίας στις παραδόσεις προϊόντων, εφαρμόζεται πλάνο βελτίωσης και μετριασμού,

πιο γνωστό ως Mitigation Plan, με συγκεκριμένες διορθωτικές ενέργειες και σε δεσμευτικά χρονικά πλαίσια.

Τα αποτελέσματα της κατηγοριοποίησης, αποτυπώνονται και οπτικοποιούνται σ' ένα διάγραμμα φυσαλίδων ( bubble chart), όπως παρακάτω :



Παροχοί που απεικονίζονται στη άνω δεξιά περιοχή του διαγράμματος, είναι υψηλής κρισιμότητας και υψηλού ρίσκου.

Με τον ίδιο τρόπο προσδιορίζεται και το επιχειρησιακό μοντέλο διαχείρισης των παροχών (operational model).

Παροχοί που αποτιμώνται ως υψηλού ρίσκου και παράγουν προϊόντα υψηλής αξίας, απαιτούν συστηματική επίβλεψη , συχνούς ελέγχους και διάθεση ανθρώπινων πόρων σε πολλαπλά επίπεδα.

Παροχοί χαμηλού ρίσκου που παράγουν προϊόντα χαμηλής αξίας, απαιτούν λιγότερο αυστηρό μοντέλο επίβλεψης.

Ανάλογα με το επιχειρησιακό μοντέλο διαχείρισης, επιμερίζονται και οι αντίστοιχοι ανθρώπινοι πόροι.

### **5.1.12 Διαχείριση Αρχείων & Εγγράφων (Document & Record Management)**

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να ορίσει τις ελάχιστες απαιτήσεις σχετικά με τον κύκλο ζωής ( life cycle) των αρχείων και εγγράφων προκειμένου να διασφαλιστεί η κανονιστική συμμόρφωση.

Αυτό περιλαμβάνει τη δημιουργία, την τροποποίηση, την έγκριση, την εκπαίδευση, τη διανομή, τη χρήση, την συντήρηση και την απόρριψη των σχετικών με την ποιότητα αρχείων και εγγράφων.

Ο όρος «έγγραφο», αναφέρεται σε οποιαδήποτε συλλογή κειμένων, δεδομένων και στοιχείων, καθώς επίσης και υπογραφών επισκόπησης και έγκρισης.

Για παράδειγμα, τα αρχεία παραγωγής συγκεκριμένων παρτίδων των φαρμακευτικών προϊόντων, οι προδιαγραφές των υλικών και των συστατικών, οι μέθοδοι ανάλυσης και οι αντίστοιχες προδιαγραφές, τα πρωτόκολλα σταθερότητας και επικύρωσης, οι πρότυπες λειτουργικές διαδικασίες ( SOPs, standard operating procedures), τα σχέδια ενός εργοστασίου παραγωγής, το υλικό εκπαίδευσης, τα εικαστικά των υλικών συσκευασίας, οι πληροφορίες που αναγράφονται στις οδηγίες χρήσεως κλπ.

Ο όρος «αρχείο» ορίζεται ως οποιαδήποτε απόδειξη δράσης ή γεγονότων που έχουν συμβεί. Για παράδειγμα τα αρχεία παρτίδων, τα πιστοποιητικά ανάλυσης (Certificate of Analysis, CoA), τα αρχεία επικύρωσης, οι καταγραφές θερμοκρασίας αποθήκευσης κλπ.

#### **Δημιουργία και Τροποποίηση εγγράφων και αρχείων**

Ο Οργανισμός θα πρέπει να έχει μια γραπτή διαδικασία που να προσδιορίζει τον τρόπο με τον οποίο θα γίνεται το πρόγραμμα διαχείρισης αρχείων και εγγράφων<sup>29</sup>. Κάθε φορά που αρχεία και έγγραφα δημιουργούνται ή τροποποιούνται, θα πρέπει να μορφοποιούνται κατά τρόπο ώστε να περιλαμβάνουν κατ' ελάχιστο τα παρακάτω :

- ✓ έναν μοναδιαίο αριθμό ταυτοποίησης που να περιλαμβάνει και τον αριθμό τροποποίησης αν υπάρχει
- ✓ έναν τίτλο σχετικό με το θέμα του εγγράφου ή του αρχείου
- ✓ αρίθμηση σελίδων

- ✓ επαρκή διαστήματα για τοποθέτηση υπογραφών, ονομάτων, ημερομηνιών κλπ
- ✓ ημερομηνία έναρξης ισχύος αν πρόκειται πχ για μια νέα διαδικασία
- ✓ ένα πλήρες ιστορικό τροποποιήσεων προκειμένου να ιχνηλατούνται οι εκάστοτε αλλαγές

### **Έγκριση εγγράφων και αρχείων- Εκπαίδευση**

Για όλα τα αρχεία και τα έγγραφα πρέπει να έχει υπάρξει η κατάλληλη επισκόπηση και έγκριση πριν την εφαρμογή τους και αυτό πρέπει να τεκμηριώνεται με τις αντίστοιχες υπογραφές και ημερομηνίες.

Ανάλογη τεκμηρίωση πρέπει να υπάρχει και για το προσωπικό που εκπαιδεύτηκε στις διαδικασίες που περιγράφονται στα έγγραφα αυτά.

### **Διανομή εγγράφων και αρχείων -Χρήση**

Ο Οργανισμός θα πρέπει να έχει κάποια διαδικασία που να διασφαλίζει ότι το προσωπικό στο οποίο αφορά ένα έγγραφο, ενημερώνεται για κάθε νέο έγγραφο που δημιουργείται η για την τροποποίηση ενός υπάρχοντος.

Είναι σημαντικό επίσης να διασφαλίζεται ότι μόνο η τρέχουσα και πιο επικαιροποιημένη έκδοση ενός εγγράφου είναι διαθέσιμη στο προσωπικό εκείνο που σχετίζεται με τα συγκεκριμένα καθήκοντα η τις δράσεις που περιγράφονται στο έγγραφο .

Θα πρέπει επίσης να υπάρχει κατάλληλη διαδικασία ανάκτησης παλαιότερων εκδόσεων των εγγράφων αν αυτό απαιτηθεί.

### **Συντήρηση αρχείων και εγγράφων -Ανάκτηση**

Πρέπει να γίνεται επισκόπηση εγγράφων και αρχείων σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τρόπο που να διασφαλίζει την πληρότητα και την ακρίβειά τους. Αυτό συνιστάται να γίνεται ανά 2 περίπου χρόνια.

Όλα τα αρχεία και τα έγγραφα πρέπει επίσης να προστατεύονται ώστε να διασφαλίζεται ότι φυλάσσονται επαρκώς, ότι συντηρούνται σωστά και ότι μπορούν να ανακτηθούν όταν αυτό απαιτείται.

Στην περίπτωση που υπάρχουν αρχεία που είναι σε χαρτί και μεταφέρονται σε ηλεκτρονική μορφή ώστε να διατηρηθούν, θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι η αναπαραγωγή τους είναι ακριβής σε σχέση με τα πρωτότυπα αρχεία.

Θα πρέπει επίσης να υπάρχει και πρόβλεψη ενεργειών στην περίπτωση απώλειας αρχείων.

### **Απόφαση διάθεσης αρχείων και εγγράφων**

Ένα πρόγραμμα διάθεσης και διατήρησης αρχείων απαιτείται προκειμένου να υπάρξει συμμόρφωση με τοπικούς κανονισμούς ή με τις εταιρικές πολιτικές.

Έγγραφα και αρχεία που έχουν υπερβεί το χρόνο ισχύος τους πρέπει να καταστρέφονται με την κατάλληλη διαδικασία.

### 5.1.13 Αυτό-αξιολόγηση (Self-assessment, GAT)

Η αυτό-αξιολόγηση ενός υπευθύνου Ποιότητας είναι μια εξαιρετικά χρήσιμη διαδικασία που βοηθά τον Οργανισμό να εντοπίσει τυχόν κενά στην εφαρμογή συστημάτων και διαδικασιών αλλά και πιθανές ανάγκες σε ανθρώπινους πόρους. Συνιστάται να γίνεται τουλάχιστον μια φορά το χρόνο.

Για την αυτό-αξιολόγηση χρησιμοποιείται συνήθως η μεθοδολογία GAT ( Gap Assessment Tool) που αποτελείται από ένα ερωτηματολόγιο που καλύπτει τα δυο βασικά επίπεδα Ποιότητας, τα συστήματα και τις διαδικασίες σε όλες τις βασικές περιοχές που εξετάσαμε παραπάνω.

Το ερωτηματολόγιο μπορεί να απαντηθεί με 5 δυνατούς τρόπους με βάση μια κλίμακα επίδοσης 0-4. Μια κακή επίδοση σε κάποια περιοχή βαθμολογείται 0 και μια άριστη επίδοση με 4.

Επίσης αν το σύστημα ή η διαδικασία δεν χρειάζεται ή δεν μπορεί να εφαρμοστεί στον Οργανισμό, τότε υπάρχει και η επιλογή «μη εφαρμόσιμο» (non applicable).

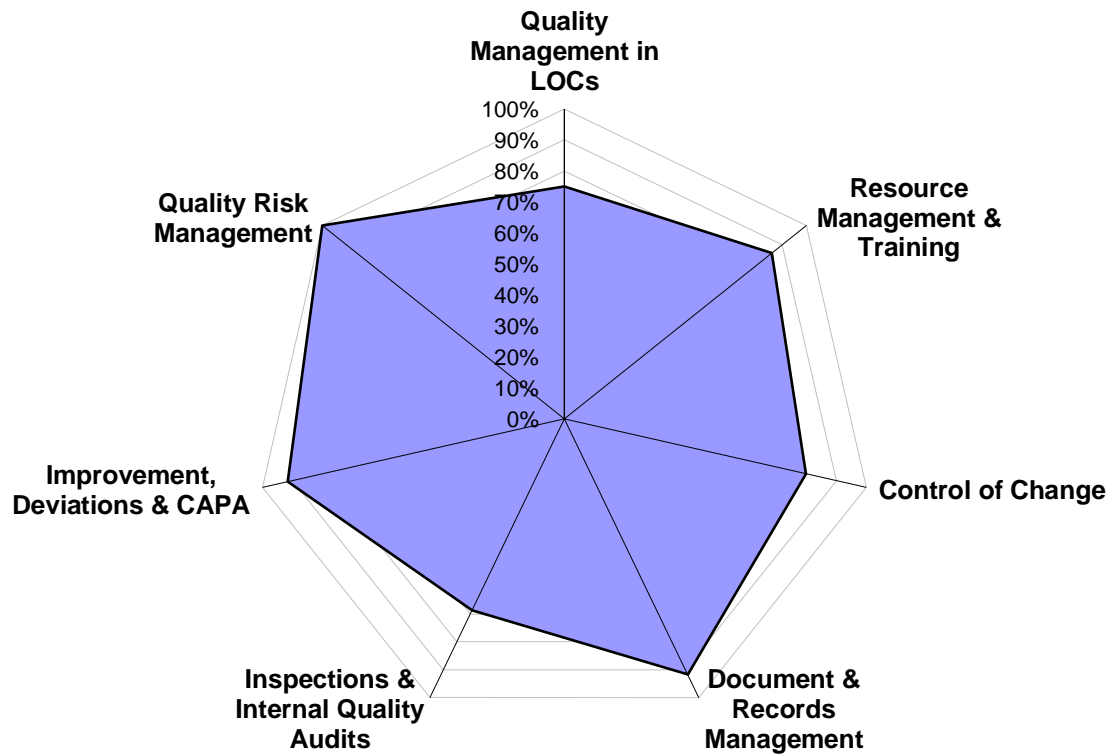
Τα αποτελέσματα συλλέγονται και ομαδοποιούνται σε συγκεντρωτικό πίνακα όπως ο παρακάτω που αποτελεί ένα παράδειγμα :

ΕΠΙΔΟΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ		Αριθμός θεμάτων	Συσχετισμένα θέματα	Μέσος όρος επίδοσης	Βαθμός συμμόρφωσης
<b>1</b>	<b>ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>3,3</b>	<b>83%</b>
1.1	Διαχείριση Ποιότητας & Στελέχωση	4	4	3,0	75%
1.2	Διαχείριση Ανθρώπινων Πόρων & Εκπαίδευση	7	7	3,4	86%
1.3	Διαχείριση / Έλεγχος Αλλαγών	5	5	3,2	80%
1.4	Διαχείριση Εγγράφων και Αρχείων	6	6	3,7	92%
1.5	Διαχείριση Επιθεωρήσεων	4	4	2,8	69%
1.6	Αποκλίσεις , Διορθωτικές ενέργειες και Βελτιώσεις	3	3	3,7	92%
1.7	Διαχείριση Κινδύνων	1	1	4,0	100%
<b>2</b>	<b>ΕΙΔΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ</b>	<b>54</b>	<b>43</b>	<b>3,9</b>	<b>97%</b>
2.1	Διαχείριση Κειμένων και Εικαστικών	6	6	4,0	100%
2.2	Τοπικές Λειτουργίες	14	3	4,0	100%
2.3	Διανομή	10	10	4,0	100%
2.4	Απελευθέρωση Προϊόντων και Τεχνικές Συμφωνίες Ποιότητας	5	5	3,6	90%
2.5	Παράπονα και ενέργειες στο πεδίο	18	18	3,8	96%
2.6	Διαχείριση Καταλόγου Προϊόντων	1	1	3,0	75%
<b>ΓΕΝΙΚΗ ΕΠΙΔΟΣΗ</b>		<b>84</b>	<b>73</b>	<b>3,6</b>	<b>91%</b>

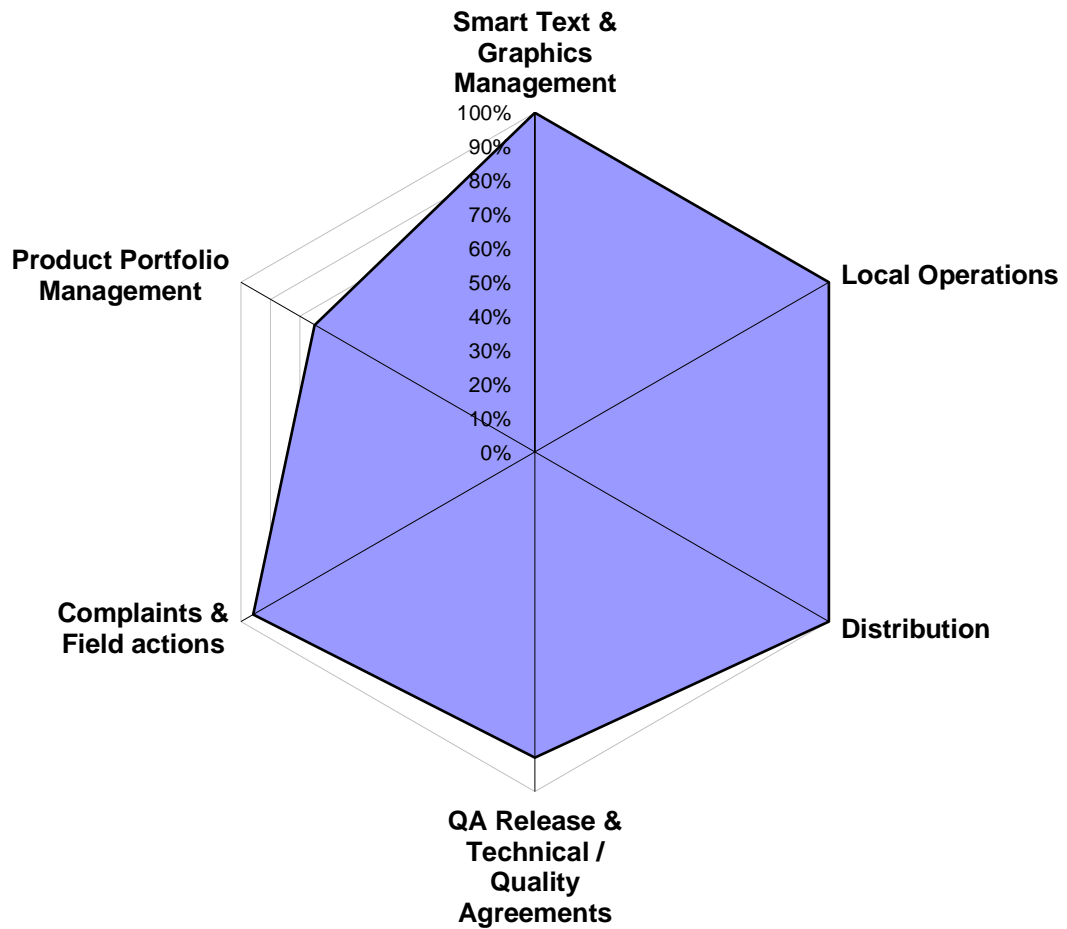


Στη συνέχεια οι επιδόσεις αναπτύσσονται και οπτικοποιούνται σε δυο διαγράμματα τύπου αράχνης ( Spider charts) :

### ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ



## ΕΙΔΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ



Τα κενά απεικονίζουν τις περιοχές που απαιτούν περαιτέρω βελτίωση η και ανθρώπινους πόρους και ακολουθούν οι απαιτούμενες ενέργειες βελτίωσης.

## **5.2- Πρότυπες Ειδικές διαδικασίες λειτουργίας ( Standard Operating Procedures, SOPs )**

### **5.2.1 Διαχείριση Εικαστικών ( Graphics Management)**

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να προσδιορίσει τα απαιτούμενα βήματα ώστε να επιτευχθεί μια ακριβής και αποδοτική μετατροπή των εταιρικών δεδομένων η ισοδυνάμων ιατρικών πληροφοριών ενός φαρμακευτικού προϊόντος στην εμπορική συσκευασία του προϊόντος και συγκεκριμένα σε όλα εκείνα τα υλικά συσκευασίας που φέρουν κείμενο, δηλαδή στα κουτιά, τις οδηγίες χρήσεως, τα blisters, τα σωληνάρια και τις ετικέτες.

Η διαδικασία αφορά κυρίως στο προσωπικό εκείνο του Οργανισμού που είναι αρμόδιο για τη δημιουργία, επισκόπηση και έγκριση κειμένων που προορίζονται για έντυπη χρήση ως πληροφορίες του φαρμακευτικού προϊόντος για ασθενείς, επαγγελματίες υγείας, εγκριτικές Αρχές και άλλους εταίρους και εφαρμόζεται είτε για ένα νέο προϊόν είτε για τροποποίηση κειμένων που αφορά σε ήδη υπάρχον προϊόν.

Μια τροποποίηση κειμένου μπορεί να ζητηθεί είτε από τις εγκριτικές κανονιστικές Αρχές, είτε από το τμήμα Ιατρικών Υποθέσεων ενός Οργανισμού, το τμήμα Κανονιστικών Υποθέσεων η ακόμα και από το τμήμα Marketing.

Υπάρχουν συχνά περιπτώσεις που ένα κείμενο πρέπει να μεταφραστεί από μια ξένη γλώσσα. Στην περίπτωση αυτή και ιδιαίτερα όταν οι υπηρεσίες μετάφρασης παρέχονται από τρίτο παροχο εκτός Οργανισμού, το αρμόδιο προσωπικό του Οργανισμού πρέπει να διασφαλίζει ότι η μετάφραση είναι ακριβής και οποιαδήποτε λάθη αν υπάρχουν, εντοπίζονται και διορθώνονται έγκαιρα.

Σε κάθε περίπτωση η τελική έγκριση των κειμένων πρέπει να δοθεί από το τμήμα Κανονιστικών Υποθέσεων ( Regulatory Affairs) αλλά και με ταυτόχρονη ενημέρωση του τμήματος Ποιότητας, του τμήματος Παραγωγής, του τμήματος Εφοδιαστικής Αλυσίδας και όλων όσων αφορούν οι αλλαγές των εικαστικών του προϊόντος.

Ο πίνακας παρακάτω, παρουσιάζει τα πλέον κρίσιμα στοιχεία ενός κειμένου φαρμακευτικού προϊόντος τα οποία πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά σε όλη τη διάρκεια της δημιουργίας, τροποποίησης, επισκόπησης και έγκρισης εικαστικών και κειμένων :

	Κουτιά	Οδηγίες	Ετικέτες Σωληνάρια Blisters	
Κρίσιμα στοιχεία κειμένων	Όνομα προϊόντος και περιεκτικότητα	X	X	X
	Σύνθεση προϊόντος και συστατικά	X	X	X
	Μορφή φαρμακευτικής χορήγησης	X	X	X
	Θεραπευτικές ενδείξεις		X	
	Δοσολογία		X	
	Οδηγίες χρήσεως	X	X	X
	Αντενδείξεις		X	
	Ανεπιθύμητες ενέργειες		X	
	Συνθήκες αποθήκευσης	X	X	X
	Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις	X	X	X
	Ειδικές προειδοποιήσεις	X	X	X
	Εικόνες -σχήματα	X	X	
	Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας	X	X	X
	Αριθμός άδειας κυκλοφορίας	X	X	X
	Ημερομηνία τροποποίησης		X	
	Συνταγογραφούμενο η όχι	X	X	X
	Ημερομηνία παραγωγής	X		X
Ημερομηνία λήξης	X		X	
Αριθμός παρτίδας	X		X	

Είναι πολύ σημαντικό να τονιστεί ότι συνήθως για αλλαγές και τροποποιήσεις που δεν αφορούν στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, οι εγκριτικές Αρχές χορηγούν βμηνη περίοδο χάριτος μέσα στην οποία πρέπει να εξαντληθούν όλα τα αποθέματα του φαρμακευτικού προϊόντος με τα παλιά υλικά συσκευασίας.

Εάν για οποιοδήποτε λόγο, παραμείνει παλιό απόθεμα προϊόντος ακόμα και μετά το πέρας του βμηνου, τότε πρέπει να καταστραφεί η να ανασυσκευαστεί εάν είναι εφικτό, και ο Οργανισμός να διασφαλίσει ότι μόνο προϊόν με νέα υλικά συσκευασίας διανέμεται στην αγορά.

Σε κάθε άλλη περίπτωση, προκύπτουν σοβαρά προβλήματα μη συμμόρφωσης που μπορεί να οδηγήσουν ακόμα και στην ανάκληση η και διακοπή της κυκλοφορίας του προϊόντος.

### **5.2.2 Παραγωγή σε Εξωτερικούς Παραγωγούς (External Manufacturing)**

Η παραγωγή ενός φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να λάβει χώρα είτε σε εργοστάσια παραγωγής ιδιοκτησίας του Κάτοχου της Άδειας Κυκλοφορίας η της μητρικής του εταιρίας εάν υπάρχουν, είτε σε εξωτερικούς Παραγωγούς.

Οι εξωτερικοί Παραγωγοί είναι συνήθως γνωστοί με τον όρο Contract Manufacturing Organizations, CMOs.

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να περιγράψει τα βήματα που απαιτούνται προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η μεταφορά της παραγωγής θα είναι σύμφωνη με τις απαιτήσεις της εταιρίας, τις προδιαγραφές του προϊόντος και τις Καλές Παρασκευαστικές Πρακτικές<sup>1</sup>.

Η ανάθεση υπηρεσιών παραγωγής σε τρίτους, μπορεί επίσης να περιλαμβάνει μόνο συσκευασία η ανασυσκευασία, ετικετοποίηση η και ανάλυση του προϊόντος.

#### **Επιλογή και πιστοποίηση ενός εξωτερικού Παραγωγού ( Selection & Qualification )**

Όπως αναφέρθηκε και στο Κεφάλαιο 1.6, Εξωτερικές Επιθεωρήσεις Ποιότητας, κατά χρονολογική σειρά, και πριν την τελική επιλογή ενός παροχου, προηγείται η έρευνα αγοράς και η αξιολόγηση των παραγωγικών, τεχνολογικών και άλλων δυνατοτήτων των παροχων που δραστηριοποιούνται στις συγκεκριμένες υπηρεσίες παραγωγής ( capabilities & technologies ). Αυτό συνήθως ονομάζεται Market Intelligence.

Αφού ο Οργανισμός επιλέξει τον η τους κατάλληλους παροχους, ακολουθεί μια συμφωνία εμπιστευτικότητας ( Non-Disclosure η Confidentiality Agreement ) και ένα μη δεσμευτικό προσύμφωνο (Letter of Intent, LOI) με βάση το οποίο ο Οργανισμός μπορεί να πραγματοποιήσει λεπτομερή έλεγχο στις εγκαταστάσεις του υποψηφίου παροχου ( Due Diligence) δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στα συστήματα και τις διαδικασίες ποιότητας.

Αν τα ευρήματα του ελέγχου είναι διαχειριστικά, ακολουθεί το πλάνο διορθωτικών/προληπτικών ενεργειών που συμφωνείται από κοινού.

Αφού συμφωνηθούν οι εμπορικοί όροι και οι διορθωτικές ενέργειες έχουν στο μεταξύ ολοκληρωθεί, ακολουθεί η υπογραφή Τεχνικού Συμβολαίου Ποιότητας ( Technical Quality Agreement)<sup>6</sup> και ο έλεγχος πιστοποίησης ( Qualification Audit).

## **Μεταφορά προϊόντος και Επικύρωση ( Product Transfer & Validation)**

Η διαδικασία είναι γνωστή ως **μεταφορά τεχνολογίας** ( technology transfer ) και περιλαμβάνει την ενημέρωση καταρχήν του εξωτερικού Παραγωγού ως προς τη σύνθεση του προϊόντος, τις προδιαγραφές του, την διαδικασία παραγωγής και τις απαιτήσεις για τον αναλυτικό έλεγχο. Το τρέχον εργοστάσιο παραγωγής, ορίζεται συνήθως ως το αποστέλλον εργοστάσιο ( sending site) στο οποίο ανατίθενται όλα τα παραπάνω καθήκοντα προς το εργοστάσιο του εξωτερικού Παραγωγού που ορίζεται ως λαμβάνον εργοστάσιο ( receiving site).

Ακολουθεί ο σχεδιασμός του έργου που περιλαμβάνει την τεχνική αξιολόγηση και τη διαχείριση κινδύνων, την έκδοση του εντύπου περιγραφής των αλλαγών ( control of change report ), το κυρίως σχέδιο πρωτοκόλλου επικύρωσης ( validation master plan), το πρωτόκολλο της μεθόδου μεταφοράς του προϊόντος, την ανάλυση κρισιμότητας, τη λεπτομερή περιγραφή του διαγράμματος ροής και τα αντίστοιχα πρωτόκολλα για την ανάλυση, χαρακτηρισμό, συγκρισιμότητα και σταθερότητα του προϊόντος που σχεδιάζεται να παραχθεί στον εξωτερικό Παραγωγό.

Τα επόμενα βήματα είναι η πιστοποίηση του αναλυτικού εργαστηρίου, η μεταφορά της αναλυτικής μεθόδου (Analytical Method Transfer), η προετοιμασία του παραγωγικού χώρου και η δημιουργία οδηγιών παραγωγής που περιλαμβάνουν αναλυτικά τα συστατικά του προϊόντος, τα παραγωγικά στάδια, τον εξοπλισμό που απαιτείται, τη διαδικασία δειγματοληψίας κλπ και που είναι γνωστά ως Master Batch Records ( MBR).

Αφού συμφωνηθούν τα μεγέθη παρτίδων και άλλες τεχνικές λεπτομέρειες, ακολουθεί στη συνέχεια η παραγωγή των πρώτων δοκιμαστικών παρτίδων χαρακτηρισμού (characterization batches) από τις οποίες εξάγονται συμπεράσματα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, την καθαρότητα και ποιότητά του καθώς επίσης και την ακεραιότητα της όλης διαδικασίας.

Μετα τη συμπλήρωση όλων των αναγκαίων πρωτοκόλλων, ακολουθεί η παραγωγή των 3 παρτίδων επικύρωσης ( validation batches ) καθώς και η μελέτη σταθερότητας ( stability study) που είναι τα ελάχιστα απαιτούμενα δεδομένα προκειμένου να επικαιροποιηθεί ο φάκελος του προϊόντος με την κατάθεσή τους στις αρμόδιες εγκριτικές Αρχές.

Η έγκριση του φακέλου σημαίνει ότι το νέο εργοστάσιο Παραγωγής πιστοποιείται και εγκρίνεται για το συγκεκριμένο προϊόν και ότι οι παρτίδες επικύρωσης μπορούν να απελευθερωθούν για εμπορική χρήση.

## Παρακολούθηση και Έλεγχος

Η εγκαθίδρυση της συνεργασίας με έναν εξωτερικό Παραγωγό, απαιτεί τη συνεχή παρακολούθηση και έλεγχο του ώστε να διασφαλίζεται η συμμόρφωσή του με τους κανονισμούς, τις Καλές Παρασκευαστικές Πρακτικές και τις απαιτήσεις του προϊόντος.

Αυτό επιτυγχάνεται με τη δημιουργία Τεχνικών Συμφωνιών/Συμβολαίων Ποιότητας καθώς επίσης και με τις τακτικές επιθεωρήσεις όπως περιγράφονται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 1.6.

Το πως δομείται μια Τεχνική Συμφωνία Ποιότητας, εξετάζεται αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο.

Όπως αναφέρεται και στο Κεφάλαιο 1.6, με την Τεχνική Συμφωνία/Συμβόλαιο Ποιότητας, συμφωνούνται οι υπηρεσίες που θα παρέχει ο παροχος από ποιοτικής πλευράς, οι ρόλοι και υπευθυνότητες των εταίρων καθώς επίσης και η συχνότητα των ελέγχων από μέρος του Οργανισμού ( Regular GxP audits), που συνήθως γίνονται ανά διετία η τριετία.

Αν κατά τη διάρκεια της συνεργασίας και στο διάστημα μεταξύ δυο ελέγχων, προκύψουν έκτακτα ποιοτικά προβλήματα η μεγάλες κρίσιμες αλλαγές όπως πχ νέος παραγωγικός χώρος, νέα διαδικασία παραγωγής , νέος χώρος αποθήκευσης, αυξανόμενη τάση στα παράπονα για την ποιότητα ενός προϊόντος, ανάκληση ενός προϊόντος που οφείλεται σε αστοχίες των υπηρεσιών του παροχου, αναλυτικά αποτελέσματα εκτός προδιαγραφών κλπ, προβλέπεται συνήθως και η πραγματοποίηση ενός έκτακτου ελέγχου που εστιάζει στο συγκεκριμένο πρόβλημα και είναι γνωστό ως for cause audit.

### 5.2.3 Συσκευασία -Ανασυσκευασία ( Packaging-Repackaging )

Ως συσκευασία ορίζεται η παραγωγική εκείνη διαδικασία που αφορά στην τοποθέτηση ενός ασυσκευάστου ή ημι-συσκευασμένου προϊόντος μέσα στα υλικά συσκευασίας του.

Διακρίνεται σε πρωτογενή, δευτερογενή και τριτογενή.

Η πρωτογενής συσκευασία αφορά στην τοποθέτηση του ασυσκευάστου προϊόντος ( bulk) σε πρωτογενείς περιεκτες όπως πχ φιαλίδια, αμπούλες, blisters, σύριγγες κλπ. Η δευτερογενής συσκευασία αφορά στην τοποθέτηση του προϊόντος σε δευτερογενείς περιεκτες όπως πχ τα κουτιά και η τριτογενής συσκευασία αφορά στην τοποθέτηση του τελικού πλέον προϊόντος στα χαρτοκιβώτια και τις παλέτες.

Η ανα -συσκευασία ορίζεται ως η διαδικασία εκείνη που αφορά στην αλλαγή των υλικών συσκευασίας ενός προϊόντος που είχε ήδη συσκευαστεί, απαιτείται όμως πλέον η διάθεσή του στην αγορά με νέα υλικά συσκευασίας. Αυτό μπορεί να συμβεί όταν πχ εγκρίνονται νέα υλικά συσκευασίας αλλά υπάρχει ακόμα απόθεμα προϊόντος με παλιά υλικά συσκευασίας ακόμα και μετά την εξάντληση της βμηνης περιόδου χάριτος που δίνεται συνήθως από τις Αρχές.

Καθώς έχουν κατά καιρούς σημειωθεί πολλά περιστατικά ανακλήσεων και άλλων αναφορών στις Αρχές που απαιτούν επείγουσες διορθωτικές ενέργειες και που οφείλονται ακριβώς σε αστοχίες στις παραπάνω διαδικασίες, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή θεωρώντας δεδομένο ότι και η συσκευασία και η ανα -συσκευασία πρέπει να θεωρούνται επίσης κρίσιμες παραγωγικές διαδικασίες και πρέπει απαραίτητα να λαμβάνουν χώρα αποκλειστικά και μόνο σε πιστοποιημένους και αδειοδοτημένους χώρους παραγωγής, με την αυτονόητη τήρηση όλων των Καλών Παρασκευαστικών Πρακτικών.

Για τους παραπάνω λόγους, οι συσκευασίες και ανα- συσκευασίες προϊόντων θα πρέπει γενικά να περιορίζονται όσο το δυνατόν περισσότερο καθώς μπορεί ν 'αποτελέσουν πηγή αστοχιών και λαθών.

Η προετοιμασία μιας συσκευασίας ή ανα- συσκευασίας, θα πρέπει να ξεκινά με ένα προ-εγκεκριμένο κύριο αρχείο παρτίδας ( master batch record) που κατ' ελάχιστον θα πρέπει να περιλαμβάνει :

- ✓ Τον σκοπό της διαδικασίας
- ✓ Τον κατάλογο με τα προϊόντα ( κωδικούς, ποσότητες, αριθμούς παρτίδων)



- ✓ Τον κατάλογο με τα υλικά συσκευασίας που απαιτούνται ( bill of materials, BOM )
- ✓ Τις σχετικές οδηγίες συσκευασίας ( packaging instructions)
- ✓ Την πρόνοια για την εκκαθάριση της γραμμής συσκευασίας ( line clearance), από προηγούμενα προϊόντα η άλλες παρτίδες ίδιου προϊόντος
- ✓ Τους ελέγχους κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ( in process control)
- ✓ Τη διαδικασία δειγματοληψίας (sampling)

Σε ό,τι αφορά στα υλικά συσκευασίας, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι πρέπει να παραδίδονται αποκλειστικά και μόνο από πιστοποιημένους προμηθευτές.

Οι προμηθευτές υλικών συσκευασίας πιστοποιούνται με διαδικασίες ανάλογες αυτών της πιστοποίησης παραγωγών των τελικών προϊόντων.

Η αποθήκευση των υλικών συσκευασίας, είναι επίσης πολύ σημαντική διαδικασία προκειμένου να αποφεύγονται μίξεις υλικών ( mix up/ cross over).

Οι ετικέτες αλλά και όλα τα ακατάλληλα υλικά συσκευασίας ( rejected, obsolete), πρέπει να αποθηκεύονται ξεχωριστά και σε κλειδωμένους χώρους όπου η πρόσβαση είναι περιορισμένη.

Οι γραμμές συσκευασίας πρέπει να είναι κατάλληλα εξοπλισμένες ώστε να γίνεται αναγνώριση και επαλήθευση ( verification) των σωστών υλικών συσκευασίας με αυτοματοποιημένο τρόπο.

Σε πολλές περιπτώσεις χρησιμοποιείται επίσης και ο έλεγχος βάρους ( check weighing) ώστε να διασφαλίζεται ότι η συσκευασία ενός προϊόντος γίνεται χρησιμοποιώντας τα σωστά υλικά στις σωστές ποσότητες.

Μη αυτοματοποιημένες διαδικασίες όπως πχ η συσκευασία με το χέρι ( manual operation ) θα πρέπει γενικά να αποφεύγονται όσο αυτό είναι δυνατό καθώς δεν εξασφαλίζεται πάντοτε ο απαραίτητος έλεγχος.

Οι ενέργειες πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας της διαδικασίας συσκευασίας θα πρέπει κατ' ελάχιστον να περιλαμβάνουν :

- ✓ Έλεγχο ότι δυο παρόμοιες διαδικασίες του ίδιου η διαφορετικών προϊόντων δεν διεξάγονται ταυτόχρονα, στον ίδιο χώρο, χωρίς τον κατάλληλο διαχωρισμό των γραμμών συσκευασίας
- ✓ Έλεγχο της ολοκλήρωσης της διαδικασίας εκκαθάρισης της γραμμής συσκευασίας και του υπόλοιπου εξοπλισμού
- ✓ Έλεγχο που να διασφαλίζει ότι στο χώρο της συσκευασίας του συγκεκριμένου προϊόντος δεν βρίσκονται άλλα προϊόντα η άλλα υλικά συσκευασίας εκτός από αυτά που απαιτούνται για τη συγκεκριμένη παρτίδα του συγκεκριμένου προϊόντος
- ✓ Έλεγχο που να διασφαλίζει ότι υπάρχουν τα απαραίτητα έντυπα, πριν την έναρξη της διαδικασίας
- ✓ Έλεγχο που να διασφαλίζει ότι στο χώρο της γραμμής συσκευασίας υπάρχουν τα σωστά υλικά συσκευασίας, στις σωστές ποσότητες και ότι έχουν ελεγχθεί ποιοτικά και εγκριθεί για χρήση
- ✓ Έλεγχο που να πιστοποιεί ότι η γραμμή συσκευασίας λειτουργεί ικανοποιητικά αναγνωρίζοντας τα σωστά υλικά συσκευασίας και ανιχνεύοντας τα λάθος τα οποία και απορρίπτει.
- ✓ Κατά τη διάρκεια επίσης της διαδικασίας θα πρέπει να γίνονται περιοδικοί έλεγχοι που να πιστοποιούν όλα τα παραπάνω
- ✓ Μετά το τέλος της συσκευασίας θα πρέπει να ακολουθεί ο απαραίτητος απολογισμός ( reconciliation ) που περιλαμβάνει και υπολογισμό της φύρας υλικών και ετοίμου προϊόντος ( yields ) καθώς επίσης και την εκκαθάριση της γραμμής συσκευασίας ώστε να χρησιμοποιηθεί για το επόμενο προϊόν.
- ✓ Ακολουθεί η αποθήκευση του προϊόντος και η απελευθέρωσή του αν όλες οι παραπάνω προϋποθέσεις έχουν τηρηθεί σύμφωνα με τους κανόνες της Καλής Παρασκευαστικής Πρακτικής.

#### 5.2.4 Έλεγχος -Επανεέλεγχος ( Testing-Retesting )

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να διασφαλίσει ότι αναλύσεις και επανελέγχοι πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις Καλές Παρασκευαστικές και Εργαστηριακές Πρακτικές ( GLP, Good Laboratory Practices), τις εταιρικές απαιτήσεις και τις προδιαγραφές των προϊόντων.

Η διαδικασία αυτή θα πρέπει να εφαρμόζεται επίσης και σε όλους τους εξωτερικούς Παραγωγούς η Αναλυτικά Εργαστήρια.

Κάθε φορά που απαιτείται ανάλυση και επανεέλεγχος, ο υπεύθυνος Ποιότητας θα πρέπει να διασφαλίζει ότι το εργαστήριο που τους πραγματοποιεί, είναι πιστοποιημένο και πληροί τις απαιτούμενες προδιαγραφές.

Θα πρέπει επίσης να διασφαλίζεται ότι το εργαστήριο χρησιμοποιεί τις σωστές και επικαιροποιημένες μεθόδους ανάλυσης θεωρώντας ως προαπαιτούμενο ότι έχει προηγηθεί η κατάλληλη μεταφορά της αναλυτικής μεθόδου ( Analytical Method Transfer, AMT).

**Ο υπεύθυνος Ποιότητας θα πρέπει επίσης να διασφαλίζει ότι το εργαστήριο είναι κατάλληλα εξοπλισμένο και απασχολεί προσωπικό επαρκώς εκπαιδευμένο ώστε να εκτελεί τις απαιτούμενες αναλύσεις.**

Σε ό,τι αφορά σε εξωτερικούς παραγωγούς και Εργαστήρια, η ανάθεση των αναλυτικών υπηρεσιών καθώς επίσης και οι ρολόι με τις υπευθυνότητες, θα πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς στις σχετικές Τεχνικές Συμφωνίες Ποιότητας.

Η επάρκεια των αναλυτικών υπηρεσιών που παρέχουν εξωτερικοί Παραγωγοί και Αναλυτικά Εργαστήρια, διασφαλίζεται επίσης με τις αντίστοιχες επιθεωρήσεις σε τακτά χρονικά διαστήματα και τα διορθωτικά/προληπτικά μέτρα εάν αυτό απαιτείται.

Σε γενικές γραμμές οι επανελέγχοι θα πρέπει να αποφεύγονται στο βαθμό που αυτό είναι εφικτό.

### 5.2.5 Παραλαβές προϊόντων ( Product Receipts )

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να περιγράψει τα βήματα που απαιτούνται ώστε να διασφαλιστεί ότι τα τελικά φαρμακευτικά προϊόντα παραλαμβάνονται με το κατάλληλο τρόπο και επισημαίνονται και ταυτοποιούνται λάθη και ανιχνεύονται πιθανές μίξεις πριν τη διάθεσή τους στην αγορά και τον τελικό καταναλωτή.

Η διαδικασία παραλαβής σε μια αποθήκη ετοιμών προϊόντων, ένα πρατήριο ή ένα κέντρο διανομής, θα πρέπει να είναι σύμφωνες με τους κανόνες Καλής Παρασκευαστικής Πρακτικής αλλά και Καλής Πρακτικής Διανομής ( GDP, Good Distribution Practices<sup>3</sup>) και εφαρμόζονται και σε εισαγόμενα αλλά και σε εγχωριως παραγόμενα προϊόντα.

Ο χώρος παραλαβής, αποθήκευσης και διανομής θα πρέπει καταρχήν να είναι πιστοποιημένος και αδειοδοτημένος από τις αρμόδιες Αρχές.

Θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι προκειμένου για εισαγόμενα προϊόντα, υπάρχουν οι σχετικές άδειες εισαγωγής. Αυτό αφορά ιδίως και στα ναρκωτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Ο χώρος παραλαβής θα πρέπει να είναι κατάλληλα διαχωρισμένος από το χώρο αποθήκευσης και αποστολής.

Φαρμακευτικά προϊόντα με ειδικές συνθήκες αποθήκευσης και φύλαξης, όπως πχ προϊόντα κρύας αλυσίδας και ναρκωτικά, θα πρέπει αμέσως μετά την παραλαβή τους να ταυτοποιούνται και να αποθηκεύονται σύμφωνα με τις προδιαγραφές και τους κανονισμούς.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στα προϊόντα κρύας αλυσίδας που συνήθως παραλαμβάνονται συσκευασμένα σε μονωμένα χαρτοκιβώτια μεταφοράς με παγοκυστίες ( insulated shipping boxes / icegels). Τα χαρτοκιβώτια αυτά θα πρέπει να αφαιρούνται προς αποφυγή διπλής κατάψυξης (double freezing), όταν τα προϊόντα αποθηκεύονται σε ψυγείο.

Οι έλεγχοι που πρέπει να γίνονται κατά την παραλαβή, περιλαμβάνουν :

- ✓ Την ύπαρξη και επιβεβαίωση της παραγγελίας από την εταιρία που προβαίνει στην εισαγωγή
- ✓ Το δελτίο αποστολής που συνοδεύει το προϊόν και πρέπει να αναγράφει τις σωστές ποσότητες που παραλήφθηκαν, τις σωστές παρτίδες κλπ.

- ✓ Τον επανέλεγχο ορθής παραλαβής μέσω της ανάγνωσης του γραμμωτού κώδικα ( bar code)
- ✓ Τον έλεγχο των παλετών παραλαβής. Οι παλέτες θα πρέπει να είναι είτε πλαστικές και μεταλλικές ( non wooden), είτε ξύλινες που έχουν όμως υποστεί διαδικασία θερμο -επεξεργασίας ( Heat Treated, HT) και να έχουν τη σχετική σήμανση. Οι προδιαγραφές των παλετών περιγράφονται αναλυτικά στην αντίστοιχη διαδικασία.
- ✓ Τα προϊόντα που παραλαμβάνονται θα πρέπει να είναι πλήρως ταυτοποιημένα και να φέρουν τις σχετικές ετικέτες σήμανσης
- ✓ Στα προϊόντα που παραλαμβάνονται θα πρέπει να είναι εμφανής ο αριθμός παρτίδας που να συμπίπτει με αυτόν που αναγράφεται στο δελτίο αποστολής ( Delivery note, DN)
- ✓ Σε κάθε παλέτα θα πρέπει κανονικά να υπάρχει μια μόνο παρτίδα ενός μοναδικού προϊόντος. Αν αυτό δεν είναι εφικτό θα πρέπει τότε να υπάρχει ο κατάλληλος διαχωρισμός
- ✓ Θα πρέπει να γίνεται λεπτομερής έλεγχος ώστε να διασφαλίζεται ότι τα προϊόντα παραλαμβάνονται σε ακέραη κατάσταση. Προϊόντα με εμφανείς βλάβες και ζημιές, θα πρέπει να απορρίπτονται άμεσα.
- ✓ Η δειγματοληψία των προϊόντων θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις ισχύουσες διαδικασίες και τα δείγματα να αποθηκεύονται για όσο χρόνο απαιτείται.
- ✓ Ειδικά σε προϊόντα κρύας αλυσίδας ( 2-8° C ) που συνοδεύονται από συσκευές μέτρησης και καταγραφής της θερμοκρασίας ( data loggers, temptale devices), θα πρέπει να γίνεται έλεγχος των καταγραφών της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της μεταφοράς τους και σε περίπτωση αποκλίσεων να πραγματοποιείται η σχετική διερεύνηση. Για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να υπάρχουν δεδομένα σταθερότητας ( stability data) που να δείχνουν υπό ποιες προϋποθέσεις ένα προϊόν που έχει εκτεθεί σε θερμοκρασίες εκτός προδιαγραφών, μπορεί εν τούτοις να γίνει αποδεκτό προς χρήση.

- ✓ Η ίδια διαδικασία πρέπει να επαναλαμβάνεται και σε προϊόντα που μεταφέρονται και αποθηκεύονται σε συνθήκες περιβάλλοντος ( 15-25° C) αλλά παρ'όλα αυτά είναι θερμο- ελεγχόμενα (ambient products/temperature controlled) .
- ✓ Μετα τη φυσική παραλαβή και την ολοκλήρωση όλων των παραπάνω ελέγχων, θα πρέπει να ακολουθεί και η λογιστική καταχώρηση της παραλαβής στο σύστημα αποθεμάτων της εταιρίας και της παραλαμβανουσας αποθήκης η κέντρου διανομής .
- ✓ Όλες οι νέες παραλαβές προϊόντων, παραμένουν εξ ορισμού σε καραντίνα μέχρις ότου ολοκληρωθούν οι απαραίτητοι έλεγχοι και διερευνήσεις εαν απαιτούνται. Ακολουθεί η απελευθέρωση των προϊόντων και η αποδέσμευσή τους προς χρήση.

## 5.2.6 Αποθήκευση προϊόντων ( Product Storage )

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να περιγράψει τα βήματα ώστε η αποθήκευση φαρμακευτικών προϊόντων να πραγματοποιείται με βάση τους κανόνες Καλής Παρασκευαστικής Πρακτικής<sup>2</sup>, Καλής Πρακτικής Διανομής<sup>3</sup>, τους τοπικούς κανονισμούς και νομοθεσίες αλλά και τις ειδικές εταιρικές απαιτήσεις αν υπάρχουν.

Αποθήκες, Πρατήρια και Κέντρα Διανομής θα πρέπει να πληρούν γενικά τις παρακάτω προϋποθέσεις :

- ✓ Να είναι κατάλληλα πιστοποιημένα και δανειοδοτημένα από τις αρμόδιες Αρχές
- ✓ Να έχουν επαρκείς διαδικασίες και συστήματα καθαριότητας
- ✓ Να έχουν αξιόπιστα συστήματα ελέγχου της υγρασίας ( humidity control)
- ✓ Να έχουν αξιόπιστα συστήματα ελέγχου της θερμοκρασίας ώστε τα φαρμακευτικά προϊόντα να αποθηκεύονται σύμφωνα με τις προδιαγραφές τους. Τα συνήθη όρια θερμοκρασίας αποθήκευσης προκειμένου για προϊόντα περιβάλλοντος είναι 15-25° C και για προϊόντα κρύας αλυσίδας, 2-8° C. Τα όρια αυτά πρέπει να τηρούνται σε όλα τα σημεία μιας αποθήκης, ήτοι στο πάτωμα, στα ράφια αποθήκευσης, κλπ κι αυτό συνήθως προϋποθέτει μελέτη χαρτογράφησης ( mapping). Θα πρέπει επίσης να υπάρχει σύστημα παρατήρησης και καταγραφής θερμοκρασίας και υγρασίας, που να λειτουργεί σε 24ωρη βάση, και τα δεδομένα του οποίου να είναι εύκολα ανακτήσιμα και να επισκοπούνται σε ημερήσια βάση για τυχόν αποκλίσεις.
- ✓ Να έχουν αυτόματο σύστημα συναγερμού σε περίπτωση αποκλίσεων
- ✓ Να διασφαλίζουν ότι θα υπάρχει μηδενικός κίνδυνος μόλυνσης η αλλοίωσης των προϊόντων από σκόνη, βρωμιά η άλλα υλικά.

- ✓ Να διασφαλίζουν ότι τα προϊόντα θα αποθηκεύονται κατά τρόπο ώστε να μην υπάρχει κίνδυνος μίξης διαφορετικών προϊόντων ή διαφορετικών παρτίδων του ίδιου προϊόντος
- ✓ Οι θέσεις αποθήκευσης να έχουν ευκρινή σήμανση και αρίθμηση που να αντιστοιχεί στην αρίθμηση με την οποία το προϊόν έχει καταχωρηθεί στο σύστημα της εταιρίας.
- ✓ Να διασφαλίζουν οι η πρόσβαση στους χώρους της αποθήκης θα επιτρέπεται μόνο από εξουσιοδοτημένο προσωπικό.
- ✓ Να διασφαλίζουν ότι μέσα στο χώρο της αποθήκης διακινούνται αποκλειστικά και μόνο παλέτες που πληρούν τις προδιαγραφές ( ξύλινες θερμο- επεξεργασμένες ή πλαστικές και μεταλλικές)
- ✓ Να διαθέτουν χώρο καραντίνας για τα εισερχόμενα προϊόντα μέχρι ότου απελευθερωθούν προς χρήση
- ✓ Να διαθέτουν κατάλληλους χώρους για προϊόντα με ειδικές συνθήκες αποθήκευσης όπως κρύας αλυσίδας, κυτταροστατικά, κυτταροτοξικά, και ναρκωτικά.
- ✓ Να διασφαλίζουν ότι οι χώροι αποθήκευσης προϊόντων κρύας αλυσίδας έχουν ελεγχθεί, συντηρηθεί και επικυρωθεί και τα συστήματα ελέγχου και καταγραφής της θερμοκρασίας έχουν βαθμονομηθεί κατάλληλα ( calibration).
- ✓ Να διαθέτουν χώρους αποθήκευσης ακατάλληλων προϊόντων ληγμένων και άλλων που προορίζονται για καταστροφή.
- ✓ Να διασφαλίζουν ότι στους χώρους της αποθήκης δεν διακινούνται άλλα μη φαρμακευτικά προϊόντα.



Σε περιπτώσεις καταγραφής αποκλίσεων θερμοκρασίας η υγρασίας, θα πρέπει να γίνεται η κατάλληλη διερεύνηση. Ανάλογα με τα συμπεράσματα που προκύπτουν θα πρέπει να λαμβάνεται και η κατάλληλη απόφαση διάθεσης του προϊόντος, δηλαδή απόρριψη η απελευθέρωσή του.

Θα πρέπει επίσης να υπάρχει κατάλληλη γραπτή διαδικασία που να περιγράφει ενέργειες και δράσεις για τον έλεγχο εντόμων και παρασίτων, την ύπαρξη παγίδων, τη συχνότητα ελέγχου κλπ.

Σε περίπτωση που οι υπηρεσίες παραλαβής, αποθήκευσης και διανομής παρέχονται από τρίτο εταίρο, ο βαθμός συμμόρφωσης στα παραπάνω θα πρέπει να ελέγχεται με τακτικές επιθεωρήσεις ( audits).

Οι υπηρεσίες του παροχου καθώς επίσης και οι υποχρεώσεις και υπευθυνότητες του κάθε συμβαλλόμενου μέρους θα πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς στη σχετική Ποιοτική Συμφωνία Διανομής ( Distribution Quality Agreement ).

### 5.2.7 Διαχείριση επικίνδυνων προϊόντων ( Handling of hazardous materials )

Τα κυτταροστατικά, κυτταροτοξικά και γενικά τα φαρμακευτικά προϊόντα υψηλής δυναμικότητας ( high potent), θεωρούνται επικίνδυνα προϊόντα και απαιτούν ειδικές συνθήκες χειρισμού, αποθήκευσης και μεταφοράς καθώς πρόκειται για εν δυνάμει επικίνδυνα υλικά.

Τα προϊόντα αυτά παράγονται σε ειδικά καθορισμένους χώρους παραγωγής και από ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό.

Οι δραστικές πρώτες ύλες και τα τελικά προϊόντα, ταξινομούνται με βάση τον δείκτη **Ορίου Επαγγελματικής Έκθεσης, PbOEL, ( Performance Based Occupational Exposure Limit)**, που ορίζεται ως η μέγιστη συγκέντρωση της δραστικής πρώτης ύλης η προϊόντος που μπορεί να υπάρχει στον αέρα σε σχετική απόσταση αναπνοής και στην οποία το προσωπικό που είναι επιφορτισμένο με την επεξεργασία και την παραγωγή των αντίστοιχων προϊόντων, μπορεί να εκτεθεί επί 8 ώρες την ημέρα και 40 ώρες την εβδομάδα χωρίς να εμφανίσει καμμία απολύτως ανεπιθύμητη ενέργεια, βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα.

Ο δείκτης έχει τιμές που ποικίλουν από 1 έως 4 και με βάση το κριτήριο αυτό, οι δραστικές πρώτες ύλες και τα αντίστοιχα τελικά προϊόντα, ταξινομούνται ως εξής :

Κατηγορία 1=ελαφρά δραστικά/ισχυρά/τοξικά ( 1000-5000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )

Κατηγορία 2=μετρίως δραστικά/ισχυρά/τοξικά ( 100-1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )

Κατηγορία 3A=αρκετά δραστικά/ισχυρά/τοξικά ( 10-100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )

Κατηγορία 3B=πολύ δραστικά/ισχυρά/τοξικά ( 1-10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )

Κατηγορία 4=εξαιρετικά δραστικά/ισχυρά/τοξικά ( <1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )

Τα δεδομένα τοξικότητας και η κατηγοριοποίηση, οι ειδικές συνθήκες αποθήκευσης και μεταφοράς των προϊόντων αυτών, τα μέτρα προφύλαξης και οι ενέργειες σε περίπτωση ατυχήματος, αναγράφονται στα Δελτία Δεδομένων Ασφαλείας της δραστικής πρώτης ύλης η προϊόντος, ευρύτερα γνωστά ως **Material Safety Data Sheets ( MSDS)**.

Η ακατάλληλη διαχείριση των μετρίως έως πολύ δραστικών προϊόντων ( κατηγορίες 3A,3B & 4) μπορεί να αποφέρει άμεσες και μακροπρόθεσμες σοβαρές βλάβες στον οργανισμό που ανάλογα με το βαθμό και τη διάρκεια έκθεσης μπορεί να ποικίλουν από ερεθισμό των ματιών και του δέρματος, μέχρι προβλήματα στον γαστρεντερικό σωλήνα, στο συκώτι, τα νεφρά και τα αναπαραγωγικά όργανα<sup>14</sup>.

Κατά την παραλαβή των δραστικών πρώτων υλών και των ετοιμών προϊόντων της κατηγορίας αυτής, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή και να ελέγχεται εξονυχιστικά εάν οι περιεκτες έχουν υποστεί κάποια κάκωση κατά τη μεταφορά τους. Τα εξωτερικά κιβώτια συσκευασίας πρέπει να είναι πολύ καλά συσκευασμένα και να μην έχουν υποστεί κακώσεις κατά την διάρκεια της μεταφοράς και επίσης να είναι επισημασμένα με κατάλληλες προειδοποιητικές ετικέτες όπως πχ

R48 - Danger of serious damage to health by prolonged exposure.

R26/27/28 - Very toxic by inhalation, in contact with skin and if swallowed.

R36/38 - Irritating to eyes and skin.



Σε περίπτωση ακόμη και υποψίας ότι το προϊόν έχει υποστεί κάποια κάκωση κατά τη μεταφορά ή παραλαβή του και πιθανολογείται διαρροή του φαρμάκου η της δραστικής πρώτης ύλης, οι περιέκτες δεν πρέπει να ανοίγονται αλλά να εφαρμόζονται αμέσως προληπτικά μέτρα και σε περίπτωση που τεκμηριωθεί η διαρροή τότε να λαμβάνονται οι ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω.

Τα προϊόντα και οι δραστικές πρώτες ύλες της κατηγορίας αυτής, πρέπει να αποθηκεύονται σε ξεχωριστό αποθηκευτικό χώρο, κατάλληλα επισημασμένο αποτελούμενο από λείες, μη πορώδεις, επιφάνειες που καθαρίζονται εύκολα.

Η θερμοκρασία του χώρου αποθήκευσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τους 30<sup>0</sup> C εκτός εάν συνιστάται διαφορετικά. Επίσης ο χώρος πρέπει να προστατεύεται από υγρασία και να κλειδώνεται όταν δεν επιτηρείται.

Οποιαδήποτε διακίνηση και επεξεργασία, όπως πχ η ζύγιση και η ανάμιξη της δραστικής πρώτης ύλης, η συσκευασία η η επικόλληση ταινίας γνησιότητας, πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά και πάντοτε με γάντια.

Αμέσως μετά το άνοιγμα του εξωτερικού κιβωτίου π.χ. για την εκτέλεση κάποιας παραγγελίας το κιβώτιο πρέπει να ξανακλείνεται με σχολαστικότητα.

Το προσωπικό που έρχεται σε άμεση επαφή πρέπει να φορά τα κατάλληλα γάντια. Αυτό συνιστάται ως πρόσθετο μέτρο ασφαλείας, παρά το γεγονός ότι κανονικά δεν υφίσταται κίνδυνος.

Κατά τη μεταφορά του ετοιμού προϊόντος για παράδοση σε φαρμακεία, φαρμακαποθήκες και νοσοκομεία<sup>13</sup>, θα πρέπει να διατηρούνται οι αρχικές

επισημάνσεις και επίσης τα κιβώτια μεταφοράς να τυλίγονται επαρκώς και κατάλληλα προκειμένου να ελαχιστοποιείται η μετακίνηση τους κατά τη διάρκεια της μεταφοράς. Κατά την εκτέλεση παραγγελίας του προϊόντος, θα πρέπει να χρησιμοποιείται υλικό το οποίο να ελαχιστοποιεί τη μετακίνηση του προϊόντος μέσα στο χαρτοκιβώτιο πχ ειδικά επεξεργασμένο χαρτί ή φύλλο με αερόσολες.

Οι ενέργειες σε περίπτωση ατυχήματος ή διαρροής θα πρέπει να είναι όλες οι προβλεπόμενες από το Δελτίο Δεδομένων Ασφαλείας (MSDS).

Ειδικά για την κατηγορία 4, τα γενικά τα άμεσα προτεινόμενα μέτρα είναι :

1. Άμεση εκκένωση του χώρου με απομάκρυνση όλων των ατόμων που βρίσκονται σε αυτόν.

2. Άμεση διαβροχή της ποσότητας που έχει διαρρεύσει , με νερό, λόγω του ότι τα περισσότερα από τα προϊόντα αυτά είναι κατά κανόνα πολύ διαλυτά σε νερό. Ως εκ τούτου διαβρέχοντας το χώρο στον οποίο παρατηρήθηκε η διαρροή μειώνουμε σημαντικά τον κίνδυνο εισπνοής. Οι ενέργειες καθαρισμού του χώρου πρέπει να γίνουν μόνο με τη χρήση του εξοπλισμού που αναφέρεται παρακάτω.

3. Όλα τα απορρίμματα σε περίπτωση διαρροής ( χρησιμοποιημένα γάντια, σπασμένα φιαλίδια κλπ), πρέπει να αντιμετωπίζονται ως βιομηχανικά λύματα.

Σημαντικός παράγοντας είναι η εκτίμηση της ποσότητας η οποία έχει διαρρεύσει :

A. Εάν η ποσότητα που έχει διαρρεύσει εκτιμάται ότι είναι λιγότερη από 1 γραμμάριο, τότε ο καθαρισμός μπορεί να πραγματοποιηθεί άμεσα από το προσωπικό υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχει ο κατάλληλος εξοπλισμός.

Ο εξοπλισμός περιλαμβάνει :

- αδιάβροχο Tyvek
- καλύμματα παπουτσιών
- πλήρη μάσκα προσώπου με φίλτρο P3 &
- ένα ζευγάρι γάντια επάνω από το Tyvek

B. Σε περίπτωση διαρροής μεγαλύτερης ποσότητας, τότε συνιστάται η κλήση της πυροσβεστικής. Σε αυτή την περίπτωση συνιστάται επίσης η χρήση του ως άνω αναφερθέντος εξοπλισμού μαζί με τη χρήση αυτόνομης συσκευής αναπνοής (Self contained breathing apparatus).

Οι Τεχνικές Συμφωνίες Ποιότητας με τρίτους εταίρους, Παραγωγούς και Διανομείς, θα πρέπει απαραίτητα να περιλαμβάνουν όλες τις παραπάνω πληροφορίες όταν υπάρχουν προϊόντα αυτής της κατηγορίας μαζί με τη σχετική πρόβλεψη για την εκπαίδευση του προσωπικού τους.

### **5.2.8 Τελική διανομή και παράδοση προϊόντων ( Distribution to the end market & product deliveries)**

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να περιγράψει τα βήματα που απαιτούνται ώστε η τελική διανομή των φαρμακευτικών προϊόντων να γίνεται σύμφωνα με τις απαιτήσεις των Καλών Παρασκευαστικών Πρακτικών<sup>2</sup> και Καλών Πρακτικών Διανομής<sup>3, 25</sup>.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα διανέμονται σε φαρμακεία, φαρμακαποθήκες και δημόσια και ιδιωτικά νοσοκομεία και κλινικές.

Κατά τη διάρκεια της συλλογής ( picking) των προϊόντων προς διανομή θα πρέπει καταρχήν να εφαρμόζεται ο κανόνας FEFO, δηλαδή να συλλέγονται κατά προτεραιότητα οι παρτίδες και τα προϊόντα με τη μικρότερη ημερομηνία λήξης.

Σε κάθε όμως περίπτωση τα προς διανομή προϊόντα θα πρέπει να έχουν επαρκή υπολειπόμενο χρόνο ζωής ( remaining self-life, RSL) που να είναι σύμφωνος με τους τοπικούς κανονισμούς. Η συνήθης πρακτική στις ευρωπαϊκές χώρες είναι ο υπολειπόμενος χρόνος ζωής να μην είναι μικρότερος των 6 μηνών.

Οι παραδόσεις των προϊόντων θα πρέπει να γίνονται αποκλειστικά και μόνο στο εξουσιοδοτημένο άτομο του πελάτη και τα προϊόντα και οι ποσότητες που παραδίδονται να αντιστοιχούν στην παραγγελία του.

Όλες οι παλέτες που χρησιμοποιούνται θα πρέπει να είναι πιστοποιημένες και σύμφωνες με τις απαιτούμενες προδιαγραφές.

Οι παραδόσεις των προϊόντων πρέπει να συνοδεύονται από τα απαιτούμενα έγγραφα που ν' αναφέρουν ημερομηνία παράδοσης, περιγραφή, ποσότητες και παρτίδες των προϊόντων καθώς και την επωνυμία και διεύθυνση αποστολέα και παραλήπτη.

Όλες οι σχετικές διακινήσεις θα πρέπει να καταχωρούνται στα συστήματα της εταιρίας ούτως ώστε σε περίπτωση ανάκλησης να μπορεί να υπάρξει ιχνηλασιμότητα ( traceability). Τα αρχεία αυτά θα πρέπει να τηρούνται για μια περίοδο που να καλύπτει την ημερομηνία λήξης των προϊόντων προσαυξημένη κατά ένα χρόνο.

Οι ίδιες διαδικασίες πρέπει να τηρούνται και σε διακινήσεις προϊόντων που προορίζονται για κλινικές μελέτες.

Οι μεταφορικές εταιρίες που προσφέρουν υπηρεσίες διανομής πρέπει να επιθεωρούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να μεταφέρονται κατά τρόπο ώστε να μπορούν να ταυτοποιηθούν, να μην κινδυνεύουν να μολυνθούν και να προστατεύονται από φθορές κατά τη διάρκεια της μεταφοράς.

Θα πρέπει επίσης να διασφαλίζεται ότι μεταφέρονται στις απαιτούμενες συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας, σύμφωνα με τις προδιαγραφές τους.

Ειδικά τα προϊόντα κρύας αλυσίδας, θα πρέπει να μεταφέρονται με φορτηγά - ψυγεία ή με ειδικούς μονωμένους περιεκτες που περιέχουν παγοκυστίες ( insulated shipping boxes). Ο χρόνος που οι ειδικοί αυτοί περιεκτες παραμένουν ενεργοί, θα πρέπει πάντοτε να υπερβαίνει το συνολικό χρόνο μεταφοράς.

Όταν ένα προϊόν κρύας αλυσίδας μεταφέρεται με μονωμένους περιεκτες, αυτό θα πρέπει να μην γίνεται με φορτηγά -ψυγεία προς αποφυγή διπλής κατάψυξης.

Η συλλογή και προετοιμασία μεταφοράς προϊόντων κρύας αλυσίδας πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτικά και κατά προτίμηση μέσα στους χώρους ψύξης.

Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, θα πρέπει να περιορίζεται ο χρόνος που τα προϊόντα αυτά παραμένουν εκτός ψυγείου σε λιγότερο από μισή ώρα και να αποφεύγεται η έκθεσή τους σε θερμοκρασίες πάνω από 25° C.

Τα συστήματα καταγραφής θερμοκρασίας και υγρασίας στα μέσα μεταφοράς θα πρέπει να είναι πιστοποιημένα με την κατάλληλη διαδικασία διακρίβωσης και βαθμονόμησης ( calibration).

Τυχόν αποκλίσεις θερμοκρασίας κατά της διάρκεια της μεταφοράς θα πρέπει πάντοτε να ταυτοποιούνται και να καταγράφονται.

Πρέπει να υπάρχει αποτίμηση των αποκλίσεων σε σχέση με τις συνέπειες ως προς την ποιότητα του προϊόντος και να λαμβάνεται η κατάλληλη απόφαση διάθεσης κάθε φορά.

Ως εκ τούτου απαραίτητη είναι η ύπαρξη σχετικής γραπτής διαδικασίας που να προβλέπει όλα τα παραπάνω και να ακολουθείται αυστηρά.

Όταν η παροχή των υπηρεσιών μεταφοράς και διανομής γίνεται από τρίτο παροχο, οι υποχρεώσεις και οι ευθυνότητες των μερών θα πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς στη σχετική τεχνική συμφωνία ποιότητας.

### 5.2.9 Επιστροφές προϊόντων και τελική διάθεση ( Product returns & disposal)

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να περιγράψει τους χειρισμούς που πρέπει να γίνονται κατά την επιστροφή προϊόντων από πελάτες ώστε να ληφθεί η κατάλληλη απόφαση διάθεσής τους σύμφωνα με τους Κανόνες Καλών Πρακτικών<sup>3</sup>, τους τοπικούς κανονισμούς και τις εταιρικές διαδικασίες και απαιτήσεις.

Όλα τα επιστρεφόμενα προϊόντα πρέπει να ελέγχονται ενδελεχώς δεδομένου ότι πρόκειται για αποθέματα τα οποία έχουν διακινηθεί εκτός αποθήκης, για κάποιο χρονικό διάστημα ήταν εκτός ελέγχου της εταιρίας και μπορεί να έχουν υποστεί αλλοίωση, αντικατάσταση η και παραποίηση.

Τα προϊόντα αυτά αν δεν είναι κρύας αλυσίδας, ληγμένα, παραποιημένα η κατεστραμμένα, πρέπει κατά την επιστροφή τους να τοποθετηθούν σε ειδικό χώρο καραντίνας μέχρι να ελεγχθούν και μπορούν κατόπιν να επανατοποθετηθούν στο διακινούμενο υγιές απόθεμα εφόσον :

- ✓ Επιστράφηκαν από τον ίδιο πελάτη στον οποίο διακινήθηκαν
- ✓ Βρίσκονται μέσα στους αρχικούς τους περιεκτες οι οποίοι δεν έχουν ανοιχτεί
- ✓ Υπάρχει γραπτή διαβεβαίωση ότι δεν εκτέθηκαν σε ακατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης η μεταφοράς
- ✓ Έχουν αποδεκτό υπολειπόμενο χρόνο ζωής
- ✓ Έχουν ελεγχθεί από τον υπεύθυνο Ποιότητας και κρίθηκαν κατάλληλα προς επαναπώληση

Ο έλεγχος και η αξιολόγηση των επιστρεφόμενων προϊόντων πρέπει να γίνεται άμεσα και να τεκμηριώνεται σε ειδικό έντυπο λαμβάνοντας υπόψη τη φύση των προϊόντων αυτών, τις προδιαγραφές τους, τυχόν ειδικές συνθήκες αποθήκευσης και το χρονικό διάστημα που παρήλθε από την αρχική τους διακίνηση.



Ο έλεγχος θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει και τις παλέτες με τις οποίες τα προϊόντα αυτά επιστράφηκαν. Εάν οι παλέτες δεν πληρούν τις προδιαγραφές τότε θα πρέπει να αντικατασταθούν πριν τα προϊόντα εισέλθουν στην αποθήκη.

**Επιστρεφόμενα προϊόντα κρύας αλυσίδας σε καμιά περίπτωση δεν μπορούν να επαναπωληθούν αλλά πρέπει να απορρίπτονται άμεσα** ακόμη κι αν υπάρχει διαβεβαίωση του πελάτη στον οποίο διακινήθηκαν ότι κατά την παραμονή τους στην αποθήκη του, αποθηκευτήκαν με τις κατάλληλες συνθήκες.

Τα επιστρεφόμενα προϊόντα για τα οποία υπάρχει απόφαση επαναπωλησης, πρέπει να καταχωρούνται και να επανεισάγονται στο σύστημα αποθεμάτων της εταιρίας, και να διακινούνται ακολουθώντας τον κανόνα FEFO, δηλαδή αυτά με το μικρότερο υπολειπόμενο χρόνο ζωής, να διατίθενται κατά προτεραιότητα.

Επιστρεφόμενα προϊόντα για τα οποία υπάρχει απόφαση απόρριψης, πρέπει να αποθηκεύονται σε ειδικό ξεχωριστό χώρο και να καταστρέφονται κατάλληλα εκδίδοντας και το σχετικό πιστοποιητικό καταστροφής ( certificate of destruction ).

### **5.2.10 Απελευθέρωση προϊόντος-Ειδικευμένο Πρόσωπο (Product Release & Qualified Person)**

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να παράσχει μια επισκόπηση και να περιγράψει τα βήματα που απαιτούνται ώστε ένα προϊόν να απελευθερωθεί προς διάθεση στην αγορά.

Κανένα φαρμακευτικό προϊόν δεν μπορεί να διατεθεί στην αγορά χωρίς προηγούμενη απελευθέρωσή του από τον υπεύθυνο Ποιότητας η το Ειδικευμένο Πρόσωπο<sup>7</sup> προκειμένου για προϊόντα που έχουν εισαχθεί από μη ευρωπαϊκές χώρες.

Ο υπεύθυνος για την απελευθέρωση είναι επίσης υπεύθυνος και για τη συμμόρφωση με τις εγκεκριμένες προδιαγραφές και τεχνικές η κανονιστικές απαιτήσεις που είναι σχετικές με την ποιότητα του τελικού προϊόντος όπως προκύπτει από το σχετικό Πιστοποιητικό Ανάλυσης ( Certificate of Analysis, CoA)

Ειδικότερα, ο υπεύθυνος για την απελευθέρωση φαρμακευτικών προϊόντων ενός εργοστασίου Παραγωγής, πρέπει να διασφαλίζει ότι έχει υπάρξει λεπτομερής επισκόπηση των διαδικασιών παραγωγής και ποιοτικού ελέγχου όπως επίσης και λεπτομερής έλεγχος κατά την παραλαβή του ετοιμού προϊόντος.

Οποιαδήποτε απόκλιση η αστοχία μιας παρτίδας ενός προϊόντος, η αποτυχία του να πληροί τις εγκεκριμένες προδιαγραφές του, θα πρέπει να διερευνάται εξαντλητικά.

Η διερεύνηση θα πρέπει να επεκτείνεται και σε άλλες παρτίδες η και άλλα προϊόντα που πιθανόν να συσχετίζονται με την ίδια απόκλιση η αστοχία.

Πρέπει πάντοτε να υπάρχει ένα γραπτό αρχείο που να τεκμηριώνει τη διαδικασία διερεύνησης αναφέροντας τα συμπεράσματα ως προς τις αιτίες μιας αστοχίας αλλά και την περαιτέρω παρακολούθηση και τις απαιτούμενες διορθωτικές/προληπτικές ενέργειες.

Επίσης όλα τα αρχεία που σχετίζονται με την παραγωγή, αναλυτικό έλεγχο και διανομή ενός προϊόντος πρέπει να διατηρούνται για τουλάχιστον 1 χρόνο μετά την ημερομηνία λήξης του προϊόντος.

Δείγματα αναφοράς ( reference samples ) και διατήρησης ( retention samples), πρέπει να υπάρχουν σε κάθε περίπτωση και να είναι διαθέσιμα για τυχόν επανέλεγχο.

Σε περίπτωση που ένα προϊόν παράγεται από εξωτερικό Παραγωγό, είναι σημαντικό να υπάρχει σχετική Τεχνική Συμφωνία Ποιότητας μεταξύ του Παραγωγού και του Κατοχού της Άδειας Κυκλοφορίας, όπου μεταξύ άλλων θα πρέπει να έχουν συμφωνηθεί οι όροι και προϋποθέσεις απελευθέρωσης ενός προϊόντος καθώς επίσης και οι ρόλοι και οι υπευθυνότητες κάθε συμβαλλόμενου μέρους.

Φαρμακευτικά προϊόντα που παράγονται ή εισάγονται στην Ευρωπαϊκή Ένωση από χώρες εκτός Ευρώπης, θα πρέπει πάντοτε να απελευθερώνονται από το αρμόδιο Ειδικευμένο Πρόσωπο ( Qualified Person), με βάση το σχετικό ευρωπαϊκό πιστοποιητικό ( EU certificate). Το Ειδικευμένο Πρόσωπο διορίζεται, αντικαθίσταται και ανακαλείται από τις τοπικές Αρχές ( ΕΟΦ) με βάση συγκεκριμένα προσόντα και προϋποθέσεις.

Τα γενικά καθήκοντα ενός Ειδικευμένου Προσώπου περιγράφονται στη Directive 2001/83/EC, Άρθρο 51<sup>15</sup> και είναι τα εξής :

- ✓ Να ελέγχει ότι έχουν εκδοθεί όλες οι απαιτούμενες άδειες εισαγωγής
- ✓ Να ελέγχει τις εισερχόμενες παραγγελίες ώστε να αντιστοιχούν στα σωστά προϊόντα και τις σωστές ποσότητες
- ✓ Να διασφαλίζει ότι τα προϊόντα δεν έχουν καταστραφεί ή παραποιηθεί κατά τη διάρκεια της μεταφοράς τους
- ✓ Να ελέγχει τις συνθήκες θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της μεταφοράς και να διερευνά τυχόν παρατηρούμενες αποκλίσεις
- ✓ Να διασφαλίζει ότι τα προϊόντα συνοδεύονται από τα απαραίτητα έγγραφα και κυρίως το Πιστοποιητικό Συμμόρφωσης ( Certificate of Conformance) και το φύλλο ιχνηλασιμότητας ιδιαίτερα όταν υπάρχουν αλλαγές στα συστατικά ή τα υλικά συσκευασίας του προϊόντος
- ✓ Να εκδίδει τη Θετική Διαβεβαίωση ( Positive Confirmation) &
- ✓ Να συντονίζει τη διαδικασία ανάκλησης εάν αυτό απαιτηθεί

### 5.2.11 Τεχνικές Συμφωνίες Ποιότητας (Technical Quality Agreements)

Οι Τεχνικές Συμφωνίες Ποιότητας ( TQA/QAG) είναι νομικά δεσμευτικά έγγραφα που αποτελούν συνήθως μέρη ενός εμπορικού συμβολαίου ( Master Service Agreement, MSA) και περιγράφουν τις υποχρεώσεις των συμβαλλομένων μερών σε όλα τα θέματα που αφορούν στην ποιότητα ενός φαρμακευτικού προϊόντος. Στις Τεχνικές Συμφωνίες Ποιότητας, συνήθως ο πελάτης χαρακτηρίζεται ως «δότης» ( giver) και ο παροχος ως «αποδέκτης» ( acceptor).

**Η απαίτηση για Τεχνικές Συμφωνίες Ποιότητας υπαγορεύεται από τοπικούς κανονισμούς<sup>8</sup> και νομοθεσίες όπως η Directive 2003/94EC, Άρθρο 12<sup>1</sup>, σχετικής με τη διαχείριση φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση.**

Μια Τεχνική Συμφωνία Ποιότητας μπορεί να υπογραφεί μεταξύ

- ✓ του Κατόχου της Αδείας Κυκλοφορίας και ενός εργοστασίου Παραγωγής της μητρικής του εταιρίας
- ✓ του Κατόχου της Αδείας Κυκλοφορίας και ενός εξωτερικού Παραγωγού
- ✓ του Κατόχου της Αδείας Κυκλοφορίας και ενός εξωτερικού εργαστηρίου -παροχου αναλυτικών υπηρεσιών
- ✓ του Κατόχου της Αδείας Κυκλοφορίας και ενός τρίτου παροχου υπηρεσιών αποθήκευσης και διανομής
- ✓ του Κατόχου της Αδείας Κυκλοφορίας και ενός τρίτου εταίρου- παροχου υπηρεσιών συν-προώθησης ( co-marketing)

Εκτός από τα συμβαλλόμενα μέρη, μια Τεχνική Συμφωνία Ποιότητας, πρέπει να περιλαμβάνει τα προϊόντα, καταλόγους εκδοχων, υλικών συσκευασίας και προμηθευτών, ορισμούς και επεξήγηση των τεχνικών όρων, τον σκοπό και το αντικείμενο καθώς επίσης και να έχει αναλυτικές αναφορές σχετικά με τα καθήκοντα των συμβαλλομένων μερών, τις υπηρεσίες των παροχων, τις πολιτικές και διαδικασίες αναφοράς, τις διαδικασίες και τη συχνότητα των επιθεωρήσεων, τους αναλυτικούς ελέγχους και τις διαδικασίες απελευθέρωσης των παρτίδων, τη διαχείριση παραπόνων, ανακλήσεων, αποκλίσεων και διερευνήσεων, καθώς επίσης και σχετικές πρόνοιες για την ανανέωση και

επικαιροποίηση της Συμφωνίας σε τακτά χρονικά διαστήματα και συνήθως ανά τριετία.

Σε μια Τεχνική Συμφωνία Ποιότητας συνιστάται να υπάρχει παντοτε υπευθυνότητες.

Παράδειγμα τέτοιου πίνακα επισυνάπτεται παρακάτω :

Περιοχή Λειτουργιών και Καθηκόντων		
	Παροχος	Αποδέκτης
<b>ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΕΣ ΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ</b>		
Αναφορά αποκλίσεων στις αρμόδιες Αρχές	Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας	
<b>ΕΤΗΣΙΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΕΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ</b>		
Αρχικός προσδιορισμός χρονοδιαγράμματος παράδοσης APR/PQR	X	X
Διαθεσιμότητα απαιτούμενων δεδομένων		X
Απαιτούμενη αξιολόγηση	X	X
Επισκόπηση APR/PQR και τελική υποβολή/αναφορά	X	X
<b>ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΠΑΡΤΙΔΑΣ &amp; ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΕΓΓΡΑΦΩΝ</b>		
Ανάπτυξη και επικαιροποίηση των παραγωγικών οδηγιών	X	
Έγκριση του κύριου αρχείου παρτίδας	X	
Έγκριση διαδικασίας αρχείου παρτίδας	X	
Συντήρηση της τεκμηρίωσης που είναι σχετική με την παραγωγή της παρτίδας	X	
<b>ΑΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ &amp; ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΑΠΟΛΟΣΗΣ-ΦΥΡΑΣ</b>		
Διαδικασίες απολογισμού	X	

<b>Περιοχή Λειτουργιών και Καθηκόντων</b>	<b>Παροχος</b>	<b>Αποδέκτης</b>
	Διαδικασίες υπολογισμού φύρας	X
Διερεύνηση περιπτώσεων προϊόντων εκτός προδιαγραφών	X	
Ενημέρωση του Πελάτη και του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας, σε περίπτωση συμβάντος εκτός προδιαγραφών	X	
<b>ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ/ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΠΑΡΤΙΔΑΣ</b>		
Πιστοποιητικό Ανάλυσης ημιετοιμου προϊόντος ( Certificate of Analysis (semi finished bulk product)	X	
Πιστοποιητικό Συμμόρφωσης ημιετοιμου προϊόντος ( Certificate of Compliance (bulk product)	X	
Πιστοποιητικό Συμμόρφωσης τελικού προϊόντος ( Certificate of Compliance (relates to final packaged product)	X	
Επισκόπηση αρχείου παρτίδας τελικού προϊόντος ( Batch record review final packaged product)	X	
Απελευθέρωση/Απόρριψη τελικού προϊόντος ( Final Batch release/rejection final packaged product)	X	
Καταστροφή/ Απόρριψη ακατάλληλου τελικού προϊόντος	X	X
<b>ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΛΛΑΓΩΝ</b>		
Έναρξη αιτήματος αλλαγής	X	X
Έγκριση αιτήματος αλλαγής	X	
Ενημέρωση των Αρχών εάν απαιτείται & αλληλεπίδραση	X	X
<b>ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΝΟΜΗ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ</b>		

<b>Περιοχή Λειτουργιών και Καθηκόντων</b>	<b>Παροχος</b>	<b>Αποδέκτης</b>
	Κατάλληλη επιλογή τοποθεσίας για αποθήκευση/παραλαβή/αποστολή προϊόντων	X
Διαδικασίες για ιχνηλατιση υλικών	X	
Έλεγχος και παρακολούθηση συνθηκών αποθήκευσης	X	
Έλεγχος και παρακολούθηση συνθηκών μεταφοράς	X	
<b>ΚΛΙΜΑΚΩΣΗ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ</b>		
Διαδικασίες χειρισμού κλιμάκωσης ενεργειών	X	X
Υποστήριξη διερεύνησης	X	
<b>ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ</b>		
Διαδικασίες χειρισμού αποκλίσεων	X	X
Διερεύνηση αποκλίσεων	X	X
<b>ΑΝΑΚΛΗΣΕΙΣ &amp; ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΤΟ ΠΕΔΙΟ</b>		
Λήψη απόφασης για ενέργειες στο πεδίο		X
Ενημέρωση των Αρχών		X
Διερεύνηση συνεπειών των ενεργειών στο πεδίο	X	X
Υποστήριξη στη διαδικασία διερεύνησης	X	
<b>ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΚΑΛΩΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΙΚΩΝ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ ( GMP AUDITS)</b>		
Ειδοποίηση και ενημέρωση του Παραγωγού η Διανομέα		X
Πραγματοποίηση της επιθεώρησης μέσα στα συμφωνηθέντα χρονικά πλαίσια	X	X

<b>Περιοχή Λειτουργιών και Καθηκόντων</b>	<b>Παροχος</b>	<b>Αποδέκτης</b>
	Δημιουργία πλάνου διορθωτικών/προληπτικών ενεργειών ( CAPA plan)	X
Πιστοποίηση προμηθευτών υλικών συσκευασίας	X	
<b>ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΠΟΙΟΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΠΟΝΩΝ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ</b>		
Καταγραφή παραπόνου από ασθενή/πελάτη/επαγγελματία υγείας	X	X
Ενημέρωση του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας	X	
Διερεύνηση του παραπόνου που είναι σχετικό με το προϊόν	X	
Υποστήριξη της διερεύνησης του παραπόνου εντός των συμφωνηθέντων χρονικών ορίων	X	
Τελική έγκριση της διερεύνησης	X	X
Παρακολούθηση τάσεων παραπόνων ( complaint trending)	X	X
Ανάκτηση δείγματος προϊόντος για το οποίο αναφέρθηκε το παράπονο	X	X
Αποθήκευση η διάθεση του δείγματος	X	X
Τελική έγκριση της αναφοράς διερεύνησης του παραπόνου		X
Ειδοποίηση για ανεπιθύμητες ενέργειες	X	X
Ανταπόκριση στους πελάτες/ασθενείς/επαγγελματίες υγείας που ανέφεραν το παράπονο		X



<b>Περιοχή Λειτουργιών και Καθηκόντων</b>	<b>Παροχος</b>	<b>Αποδέκτης</b>
	Εφαρμογή διορθωτικών ενεργειών εάν απαιτείται	X
Απολογισμός παραπόνων	X	
<b>ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ( QUALIFICATION AND VALIDATION )</b>		
Πιστοποίηση εξοπλισμού και εγκαταστάσεων	X	
Επικύρωση των διαδικασιών συσκευασίας	X	
Επικύρωση των διαδικασιών καθαρισμού της γραμμής συσκευασίας	X	
<b>ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΡΧΕΣ</b>		
Έγκαιρη παροχή ειδοποίησης μιας αναγγελθείσας επιθεώρησης από τις Αρχές	X	
Έγκαιρη παροχή έκβασης και αποτελεσμάτων μετα από μια επιθεώρηση από τις Αρχές	X	
Διορθωτικές/Προληπτικές ενέργειες εάν απαιτούνται	X	
<b>ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΦΟΡΑΣ</b>		
Διαδικασίες δειγματοληψίας, διατήρησης δειγμάτων και απόρριψης	X	
Συντήρηση κατάλληλου χώρου αποθήκευσης δειγμάτων	X	
Ανάλυση και επανέλεγχος των δειγμάτων αναφοράς και διατήρησης εάν απαιτείται	X	
<b>ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΧΕΙΡΙΣΗ ΥΛΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΩΝ ΕΤΟΙΜΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ</b>		

Περιοχή Λειτουργιών και Καθηκόντων	Παροχος	Αποδέκτης
	Προδιαγραφές αποθήκευσης και μεταφοράς	X
Διαδικασίες διασφάλισης συγκεκριμένων συνθηκών αποθήκευσης/μεταφοράς	X	
Παρακολούθηση εάν απαιτείται	X	
Τεκμηρίωση συνθηκών αποθήκευσης και απόρριψης ακατάλληλων υλικών και προϊόντων	X	

Σε περίπτωση που η συνεργασία των δυο μερών τερματιστεί για οποιονδήποτε λόγο, η Τεχνική Συμφωνία Ποιότητας παραμένει σε ισχύ μέχρι και ένα χρόνο μετά την ημερομηνία λήξης του τελευταίου προϊόντος ακόμα κι αν το εμπορικό συμβόλαιο έχει λήξει.

Επίσης σε κάθε Τεχνική Συμφωνία Ποιότητας πρέπει να υπάρχουν και οι κατάλληλες προβλέψεις σχετικά με τις υπηρεσίες του παροχου μετα τον τερματισμό της συνεργασίας και για τη χρονική περίοδο που προβλέπεται ότι και οι τελευταίες παραχθείσες παρτίδες θα είναι ακόμα σε κυκλοφορία.

### **5.2.12 Ετήσιες Επισκοπήσεις Προϊόντος (Product Quality Review, PQR /Annual Product Review, APR)**

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να περιγράψει τα βήματα που είναι απαραίτητα ώστε να δημιουργηθούν, αξιολογηθούν και εγκριθούν οι Ετήσιες Επισκοπήσεις Προϊόντων, γνωστές και ως Product Quality Review, PQR / Annual Product Review, APR<sup>16</sup>.

Όλες οι παραγωγικές μονάδες, είτε είναι μονάδες της ίδιας της εταιρίας, είτε είναι μονάδες εξωτερικού Παραγωγού, οφείλουν να προγραμματίζουν τις ετήσιες παραδόσεις των Επισκοπήσεων Προϊόντων, στους Κατόχους των Αδειών Κυκλοφορίας.

Οι λεπτομέρειες το σε ποια παραγωγική περίοδο θα αφορούν οι Επισκοπήσεις καθώς και οι περίοδοι παράδοσης πρέπει να αναφέρονται στο σχετικό κεφάλαιο των Τεχνικών Συμφωνιών Ποιότητας μεταξύ των μερών.

Κάθε επισκόπηση φέρει εύρος ημερομηνιών το οποίο αντιπροσωπεύει την περίοδο παραγωγής και αξιολόγησης που πρέπει κανονικά να γίνεται σε ετήσια βάση.

Σε βραδέως διακινούμενα προϊόντα που δεν παράγονται συχνά, αυτό δεν είναι πάντοτε εφικτό. Σ' αυτές τις ειδικές περιπτώσεις η συχνότητα επισκόπησης μπορεί να προσαρμόζεται κατάλληλα, ανάλογα και με τους τοπικούς κανονισμούς.

**Ο υπεύθυνος Ποιότητας του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας, οφείλει να φροντίζει για την έγκαιρη συλλογή των Επισκοπήσεων σε συμφωνία με τις μονάδες Παραγωγής και όπως περιγράφεται στις Τεχνικές Συμφωνίες Ποιότητας.**

Οι Επισκοπήσεις θα πρέπει να διεξάγονται κατά τρόπο που να επαληθεύει ότι οι τρέχουσες παραγωγικές διαδικασίες είναι σταθερές και συνεπείς, ότι οι προδιαγραφές των προϊόντων είναι κατάλληλες, περιλαμβανομένων των πρώτων υλών, εκδοχών και τελικού προϊόντος ούτως ώστε να βοηθήσει στην ανίχνευση τυχόν τάσεων η να ταυτοποιήσει ευκαιρίες βελτίωσης του προϊόντος και των παραγωγικών διαδικασιών.

Ο υπεύθυνος Ποιότητας θα πρέπει γενικά να πραγματοποιεί επισκόπηση

- ✓ όλων των παραγωγικών δραστηριοτήτων
- ✓ όλων των σημαντικών αποκλίσεων η μη συμμορφούμενων καταστάσεων, των διερευνήσεων καθώς επίσης και της αποτελεσματικότητας τυχόν διορθωτικών/προληπτικών ενεργειών
- ✓ όλων των περιπτώσεων επιστροφής ενός προϊόντος που οφείλονται σε ποιοτικά προβλήματα, των παραπόνων και των τυχόν ανακλήσεων
- ✓ όλων των τροποποιήσεων και αλλαγών στις Άδειες Κυκλοφορίας που έχουν κατατεθεί και εγκριθεί
- ✓ όλων των δεδομένων που εκκρεμούν προς κατάθεση προκειμένου να ληφθεί έγκριση και Άδεια Κυκλοφορίας ενός νέου προϊόντος όπως πχ τα δεδομένα σταθερότητας &
- ✓ όλων των συμβολαίων και συμφωνιών με παραγωγούς και τρίτα μέρη ώστε να διασφαλιστεί ότι είναι επικαιροποιημένα.

Η επισκόπηση στοχεύει κυρίως στην ανίχνευση τυχόν τάσεων που μπορεί να έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα η την ασφάλεια ενός προϊόντος πχ φθίνουσα περιεκτικότητα σε δραστική πρώτη ύλη έναντι της ονομαστικής ( % assay), αυξανόμενος αριθμός παραπόνων, αυξανόμενος αριθμός απορρίψεων παρτίδων κλπ.

### 5.2.13 Διαχείριση Παραπόνων ( Complaint handling)

Η διαχείριση παραπόνων είναι εξαιρετικά σημαντική διαδικασία και αποσκοπεί στον χειρισμό, την επίλυση ή διευθέτησή τους ώστε να βελτιωθεί η ποιότητα ενός προϊόντος.

Παράπονα σχετιζόμενα με ένα φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να είναι

- ✓ Ποιοτικά όπως πχ η αλλοίωση όψης, υφής, οσμής και γεύσης, η εύρεση ξένης ύλης μέσα στο προϊόν κλπ
- ✓ Λειτουργικά όπως πχ ένα πώμα που δεν ανοίγει, ένας ελαττωματικός δοσομετρικός περιεκτής κλπ
- ✓ Παράπονα σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες για τα οποία αρμόδιο πρέπει να είναι το Τμήμα Φαρμακο- επαγρύπνησης του Οργανισμού αλλά και
- ✓ Συνδυασμός κάποιων η όλων από τα παραπάνω

Κάθε Οργανισμός πρέπει να εφαρμόζει κατάλληλη διαδικασία για το χειρισμό ποιοτικών και λειτουργικών παραπόνων σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς αλλά και τις εταιρικές απαιτήσεις.

Το προσωπικό που είναι υπεύθυνο για το χειρισμό παραπόνων θα πρέπει να έχει λάβει την κατάλληλη εκπαίδευση που να μπορεί να τεκμηριωθεί.

Και το σύνολο όμως του προσωπικού ενός Οργανισμού θα πρέπει να έχει λάβει μια τουλάχιστον ετήσια ενημέρωση και εκπαίδευση ώστε να διασφαλιστεί ώστε σε περίπτωση τυχαίας λήψης και αναφοράς παραπόνου, αυτό θα προωθηθεί στο αρμόδιο προσωπικό με έγκαιρο τρόπο.

Θα πρέπει επίσης να υπάρχει πρόνοια λήψης και χειρισμού παραπόνων και κατά τις μη εργάσιμες ώρες και μέρες.

Οι **ελάχιστες απαιτούμενες πληροφορίες** για να καταγραφεί ένα παράπονο θα πρέπει να περιλαμβάνουν την ακριβή περιγραφή του, την πλήρη ονομασία του προϊόντος στο οποίο αναφέρεται το παράπονο και τον αριθμό παρτίδας.

Επιθυμητές επίσης πληροφορίες είναι η ημερομηνία λήξης του προϊόντος, τα στοιχεία του ατόμου που κάνει την αναφορά του παραπόνου καθώς και το αν υπάρχει διαθέσιμο δείγμα του προϊόντος.

Η αξιολόγηση ενός παραπόνου θα πρέπει να στοχεύει στην ταυτοποίηση ενός τυχόν σοβαρού προβλήματος που μπορεί να εγείρει περαιτέρω κλιμάκωση ενεργειών, ενός συνδυασμού ποιοτικών προβλημάτων και ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και της ανάγκης ανάκτησης δείγματος του προϊόντος.

Όλα τα αναφερόμενα παράπονα θα πρέπει να καταγράφονται σε κατάλληλη βάση δεδομένων που να μπορεί να υποστηρίξει τακτική επισκόπηση, ανίχνευση τάσεων, μέτρηση χρόνου επίλυσης/διευθέτησης αλλά και ανάκτηση ιστορικών δεδομένων και πληροφοριών.

Η έναρξη της διερεύνησης ενός παραπόνου θα πρέπει να γίνεται το αργότερο σε 2 εργάσιμες μέρες μετά την αναφορά του.

Προτεραιότητα πρέπει να δίνεται στην ανάκτηση του δείγματος του παραπόνου το ταχύτερο δυνατό.

Ο υπεύθυνος Ποιότητας θα πρέπει να εξετάσει το δείγμα, να καταγράψει τις ενέργειες και τα συμπεράσματά του και στη συνέχεια να το αποστείλει στο αντίστοιχο εργοστάσιο παραγωγής του προϊόντος για περαιτέρω αναλύσεις εάν απαιτούνται.

Θα πρέπει επίσης να παρακολουθεί συνεχώς την πρόοδο της διαδικασίας διερεύνησης ώστε να διασφαλίσει ότι αυτή μπορεί να ολοκληρωθεί εγκαίρως.

Ο συνολικός χρόνος διερεύνησης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 10 ημέρες για ένα παράπονο που κρίνεται ως σοβαρό και τις 30 ημέρες για ένα λιγότερο σοβαρό.

Όταν η διερεύνηση ολοκληρωθεί θα πρέπει να αξιολογηθεί από τον υπεύθυνο Ποιότητας ως προς την ακρίβεια των δεδομένων, το συμπέρασμα και την επάρκεια.

Ακολουθεί η επικοινωνία με το άτομο που ανέφερε το παράπονο, η τυχόν αντικατάσταση του ελαττωματικού προϊόντος και η περάτωση της διαδικασίας.

Κατάλληλοι δείκτες αξιολόγησης είναι ο αριθμός των παραπόνων της τρέχουσας περιόδου σε σχέση με τις προηγούμενες αλλά και ο συνολικός χρόνος επίλυσης και διευθέτησης.

#### **5.2.14 Κλιμάκωση ενεργειών για ποιοτικά και κανονιστικά προβλήματα συμμόρφωσης ( Product issue escalation)**

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να διασφαλίσει ότι σημαντικά ποιοτικά και κανονιστικά θέματα ή προβλήματα συμμόρφωσης, που δημιουργούνται είτε στον Οργανισμό είτε σε τρίτους συνεργαζόμενους εταίρους επικοινωνούνται έγκαιρα και κατάλληλα στη Διοίκηση και την ηγετική ομάδα.

Όλο το προσωπικό του Οργανισμού πρέπει να εκπαιδεύεται κατάλληλα ώστε να είναι σε θέση να αναφέρει προβλήματα σχετιζόμενα με αποκλίσεις ή παραβιάσεις των κανόνων Καλής Πρακτικής.

Όλα τα θέματα σχετικά με την ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει κατ' αρχήν να κοινοποιούνται στον υπεύθυνο Ποιότητας.

Επιπλέον, όλα τα θέματα που σχετίζονται με ποιοτικά προβλήματα πελατών ή προβλήματα παραποίησης ή οποιασδήποτε ύποπτης αλλαγής ή παρέμβασης, πρέπει να κοινοποιούνται στον υπεύθυνο απελευθέρωσης του εργοστασίου που παράγει το προϊόν για περαιτέρω διερεύνηση.

Θέματα που σχετίζονται με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ενός φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει επίσης να κοινοποιούνται στον υπεύθυνο Ιατρικών Υποθέσεων κατά προτίμηση την πρώτη εργάσιμη μέρα αμέσως μετά την αναφορά του προβλήματος.

Ο υπεύθυνος Ποιότητας πρέπει να αξιολογεί τα προβλήματα και να τα διερευνά περαιτέρω και κατά περίπτωση, με τους προϊσταμένους του, τους υπευθύνους έρευνας και ανάπτυξης, τους υπευθύνους των εργοστασίων παραγωγής, το ειδικευμένο πρόσωπο, κοκ.

Εάν ένα πρόβλημα κριθεί τελικά μη σημαντικό, τότε εμπίπτει στη διαδικασία χειρισμού αποκλίσεων.

Οποιαδήποτε πάντως ενέργεια ή απόφαση πρέπει να τεκμηριώνεται κατάλληλα.

Προβλήματα σχετιζόμενα με κανονιστικά θέματα πιθανόν να καθιστούν αναγκαία την επικοινωνία με τις Αρχές.

Όλο το προσωπικό ενός Οργανισμού είναι υπεύθυνο για την αναφορά προβλημάτων που μπορεί να οδηγήσουν σε περαιτέρω κλιμάκωση ενεργειών.

### 5.2.15 Δράσεις στο Πεδίο ( Field Actions)

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να διασφαλίσει ότι ακολουθούνται τα κατάλληλα βήματα προκειμένου να αναληφθούν δράσεις στο πεδίο, δηλαδή ανακλήσεις η διορθωτικές ενέργειες στην περίπτωση που ένα ελλειπές η ελαττωματικό φαρμακευτικό προϊόν έχει ήδη διατεθεί στην αγορά καθώς επίσης και να γίνουν οι κατάλληλες ενημερώσεις στις Αρχές για πιθανά σφάλματα η αστοχίες που αφορούν σε ένα φαρμακευτικό προϊόν και την έκταση του προβλήματος και τον πιθανό αντίκτυπο στους ασθενείς, όπως αυτό απαιτείται από τους τοπικούς κανονισμούς.

Οι ενέργειες αυτές μπορεί να αφορούν είτε σε καθολική ανάκληση προϊόντος, είτε σε διόρθωσή του στο βαθμό που αυτό είναι εφικτό, είτε σε ενημέρωση των Αρχών καθώς και των γιατρών, των πελατών και των ασθενών.

Η διαδικασία αυτή εκτός από εμπορικά προϊόντα πρέπει επίσης να εφαρμόζεται και σε δείγματα εάν υπάρχουν η και σε φαρμακευτικά προϊόντα κλινικών μελετών που ενδεχομένως να έχουν διακινηθεί.

Σε περιπτώσεις ταυτοποίησης προβλήματος σχετικού με ελαττωματικό η υπό διερεύνηση φαρμακευτικό προϊόν που έχει ήδη διατεθεί στην αγορά, θα πρέπει να συστήνεται ad hoc ένα Συμβούλιο Επισκόπησης Ποιότητας ( Quality Review Board) το οποίο θα αξιολογεί την έκταση του προβλήματος καθώς και τις αναγκαίες δράσεις που πρέπει να αναληφθούν. Το Συμβούλιο αυτό ορίζει συνήθως τον υπεύθυνο Ποιότητας ως συντονιστή όλων αυτών των ενεργειών.

Ο συντονιστής έχει καθήκον να διασφαλίσει ότι όλες οι απαιτούμενες ενέργειες εκτελούνται σωστά και έγκαιρα. Κατά περίπτωση και ανάλογα με τη φύση του προβλήματος , οφείλει να συνεργαστεί και να συμφωνήσει τις απαιτούμενες ενέργειες με τους υπευθύνους Πωλήσεων, Ιατρικών και Κανονιστικών Υποθέσεων, Εξυπηρέτησης Πελατών, Εφοδιαστικής Αλυσίδας, Φαρμακο- επαγρύπνησης, Επικοινωνίας αλλά και όπου απαιτείται και Νομικής Υποστήριξης.

Σημαντική είναι επίσης η κατανόηση σχετικά με το τρέχον απόθεμα ενός προϊόντος αλλά και τον αντίκτυπο που θα υπάρξει εάν το απόθεμα αυτό δεσμευτεί, έστω και προσωρινά.

Η επικοινωνία με τις Αρχές θα πρέπει να γίνεται μόνο αφ' ότου έχει εγκριθεί από τη Διοίκηση και την Ηγετική Ομάδα.



Πριν την επικοινωνία με τις Αρχές, είναι σημαντικό να έχει προηγηθεί **Αξιολόγηση Κινδύνου Υγείας ( Health Hazard Evaluation)**, προκειμένου η ενημέρωσή τους να είναι πλήρης και περιεκτική.

Ακολουθεί η διενέργεια αναφοράς ιχνηλασιμότητας ( traceability report), που απεικονίζει το σε ποια νοσοκομεία, φαρμακεία και φαρμακαποθήκες διατέθηκαν οι συγκεκριμένες ελαττωματικές ή υπό διερεύνηση παρτίδες του προϊόντος, σε ποια ημερομηνία, σε τι ποσότητες και με ποια ημερομηνία λήξης.

Αφού ολοκληρωθεί η παραπάνω ενέργεια, και σε συνεννόηση με τις Αρχές, ακολουθεί αντίστοιχη επικοινωνία και με τους πελάτες του Οργανισμού στους οποίους διακινήθηκε το προϊόν, ώστε να ξεκινήσει η διαδικασία των επιστροφών και της αντικατάστασης του προϊόντος με άλλο από το υγιές απόθεμα, εάν υπάρχει.

Οι ποσότητες που επιστρέφονται πρέπει να παραλαμβάνονται και να αποθηκεύονται με την κατάλληλη σήμανση και σε ξεχωριστούς χώρους, διαφορετικούς και χωρίς γειτνίαση από τους χώρους αποθήκευσης του υγιούς αποθέματος.

Το επόμενο βήμα θα πρέπει να είναι η καταστροφή των ποσοτήτων του προϊόντος που έχει επιστραφεί και που συνήθως γίνεται από εξειδικευμένους παροχούς τέτοιων υπηρεσιών, με βάση ειδικά πρωτόκολλα καταστροφής, υπό την επίβλεψη των Αρχών και με βασικό κριτήριο την κατηγοριοποίηση του προϊόντος από πλευράς ασφάλειας ή τοξικότητας, (Material Safety Data Sheet, MSDS).

Όταν ολοκληρωθεί η διαδικασία της ανάκλησης ενός προϊόντος ακολουθεί ο τελικός απολογισμός, αποφάσεις για τυχόν διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες που απαιτούνται αλλά και η ενημέρωση των Αρχών.

### 5.2.16 Δείγματα Αναφοράς και διατήρησης ( Reference & Retention samples )

Τα δείγματα αναφοράς και διατήρησης ορίζονται λεπτομερώς από το Παράρτημα 19 ( Annex 19)<sup>9</sup>, της Κοινοτικής Οδηγίας 2003/94/EC περί Καλών Παρασκευαστικών Πρακτικών<sup>1</sup> που έχει ενσωματωθεί στις κατά τόπους εθνικές φαρμακευτικές νομοθεσίες των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Σύμφωνα με αυτό, τα δείγματα φαρμακευτικών προϊόντων εξυπηρετούν δυο βασικούς σκοπούς :

- ✓ Τη διενέργεια αναλυτικών ελέγχων η επανελέγχων όταν αυτό απαιτηθεί &
- ✓ Τη χρήση τους ως υποδείγματος ( specimen) του τελικού προϊόντος για λόγους ταυτοποίησης.

Ως εκ τούτου, υπάρχουν δυο βασικές κατηγορίες δειγμάτων :

- ✓ Τα δείγματα αναφοράς ( reference samples) &
- ✓ Τα δείγματα διατήρησης ( retention samples)

Ως **δείγματα αναφοράς** ορίζονται αυτά που προορίζονται για αναλυτικούς σκοπούς και μπορεί να περιλαμβάνουν είτε δείγματα μιας δραστικής φαρμακευτικής ουσίας, είτε δείγματα υλικού συσκευασίας, είτε ετοιμού τελικού προϊόντος.

Ως **δείγματα διατήρησης** ορίζονται αυτά που αναφέρονται αποκλειστικά στο έτοιμο τελικό προϊόν και αποθηκεύονται κυρίως για σκοπούς ταυτοποίησης.

Παραγωγοί, εισαγωγείς και διανομείς φαρμακευτικών προϊόντων, απαιτείται να διατηρούν δείγματα αναφοράς και διατήρησης από κάθε παρτίδα υλικού η προϊόντος.

Επιπλέον, τα δείγματα αναφοράς και διατήρησης χρησιμεύουν και ως αρχεία της κάθε παρτίδας ( batch records) ενός υλικού η προϊόντος και μπορούν να αξιολογηθούν σε περιπτώσεις όπως ενός σοβαρού παραπόνου που έχει αναφερθεί από κάποιον ασθενή η επαγγελματία υγείας, ενός ερωτήματος σχετικού με τη συμμόρφωση με τις εγκεκριμένες προδιαγραφές και την Άδεια Κυκλοφορία ενός προϊόντος, μιας αναφοράς σχετικής με ανεπιθύμητες

ενέργειες η ενός ερωτήματος σχετικού με τη σταθερότητα του προϊόντος στη διάρκεια του χρόνου και μέχρι τη λήξη του.

Σε ό,τι αφορά στη **διάρκεια αποθήκευσης** των δειγμάτων τελικών προϊόντων, και τα δείγματα αναφοράς αλλά και τα δείγματα διατήρησης θα πρέπει να φυλάσσονται για τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την ημερομηνία λήξης τους.

Δείγματα αναφοράς δραστικών πρώτων υλών θα πρέπει να φυλάσσονται για δυο χρόνια μετά την ημερομηνία απελευθέρωσης του τελικού προϊόντος.

Σχετικά με το **μέγεθος των δειγμάτων**, αυτά της αναφοράς θα πρέπει να συλλέγονται σε ποσότητες επαρκείς για τουλάχιστον δυο πλήρεις αναλυτικούς ελέγχους. Κάθε εξαίρεση στον κανόνα αυτόν θα πρέπει να τεκμηριώνεται κατάλληλα.

Σε κάθε πάντως περίπτωση, αν υπάρχουν τοπικοί κανονισμοί ως προς το μέγεθος των δειγμάτων, θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη.

Τα δείγματα αναφοράς θα πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά της κάθε παρτίδας δραστικής πρώτης ύλης, υλικού, η ετοιμού τελικού προϊόντος.

Δείγματα θα πρέπει επίσης να κρατούνται και σε περιπτώσεις συσκευασίας η ανασυσκευασίας καθώς επίσης και όταν υπάρχουν διαφορετικές υποπαρτίδες μιας ίδιας παρτίδας ενός προϊόντος.

Σε ό,τι αφορά στις **συνθήκες αποθήκευσης** των δειγμάτων, αυτές θα πρέπει να είναι σύμφωνες με την καθοδηγητική Δήλωση συνθηκών αποθήκευσης φαρμακευτικών προϊόντων και δραστικών πρώτων υλών ( Note for Guidance on Declaration of storage conditions for medicinal products and active substances<sup>8</sup>). Σε κάθε πάντως περίπτωση οι συνθήκες αποθήκευσης των δειγμάτων ετοιμών τελικών προϊόντων θα πρέπει να είναι ακριβώς ίδιες με αυτές που αναγράφονται στην εγκεκριμένη Άδεια Κυκλοφορίας τους.

Στην περίπτωση που ο Κάτοχος της Αδείας Κυκλοφορίας, έχει αναθέσει την παραγωγή η διανομή των προϊόντων του σε τρίτο Παραγωγό η Διανομέα, η ευθύνη συλλογής και αποθήκευσης των δειγμάτων ανήκει κατά κανόνα στον υπεύθυνο απελευθέρωσης προϊόντων του Παραγωγού η Διανομέα όπως αυτό πρέπει να περιγράφεται στις σχετικές Τεχνικές Συμφωνίες Ποιότητας.

Όταν ένα προϊόν εισαγωγής από τρίτη χώρα, εκτός Ευρωπαϊκής Ένωσης, απελευθερώνεται, το Ειδικευμένο Πρόσωπο έχει καθήκον να διασφαλίζει ότι όλα τα δείγματα του προϊόντος είναι επαρκώς προσβασίμα κάθε στιγμή που αυτό απαιτηθεί στις αρμόδιες Αρχές για τυχόν ελέγχους.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα δείγματα αναφοράς προορίζονται για αναλυτικούς ελέγχους, θα πρέπει συνεπώς να είναι διαθέσιμα κάθε φορά στο υπεύθυνο αναλυτικό εργαστήριο που να χρησιμοποιεί και την κατάλληλη επικυρωμένη και πιστοποιημένη αναλυτική μέθοδο.

Για τις δραστικές πρώτες ύλες και τα υλικά συσκευασίας που παράγονται σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, τα δείγματα αυτά πρέπει να διατηρούνται στις αντίστοιχες μονάδες παραγωγής. Το ίδιο ισχύει και για τα έτοιμα τελικά προϊόντα.

Για έτοιμα τελικά προϊόντα που παράγονται σε χώρες εκτός Ευρωπαϊκής Ένωσης, τότε πρέπει να υπάρχει συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης ( Mutual Recognition Agreement, MRA) με βάση την οποία τα δείγματα διατηρούνται στις εγκαταστάσεις του παραγωγού της τρίτης χώρας. Αν για οποιονδήποτε λόγο δεν υπάρχει τέτοια συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης, τότε τα δείγματα των ετοιμών τελικών προϊόντων θα πρέπει να αποθηκεύονται σε εγκατάσταση εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Δείγματα διατήρησης ετοιμών τελικών προϊόντων που παράγονται σε τρίτες χώρες εκτός Ευρωπαϊκής Ένωσης, πρέπει απαραίτητα να αποθηκεύονται και στην ευρωπαϊκή χώρα όπου διακινείται εμπορικά το προϊόν.

Σε περίπτωση που ένας τρίτος παραγωγός, τερματίσει τη δραστηριότητα του εργοστασίου ή της παραγωγικής του μονάδας, τότε, σε συμφωνία με τον Κάτοχο της Αδείας Κυκλοφορίας, πρέπει να μεταφέρει τα δείγματα αναφοράς και διατήρησης σε κατάλληλα πιστοποιημένοι και αδειοδοτημένο χώρο αποθήκευσης, προσβασιμο στις αρμόδιες Αρχές, σύμφωνα με όλους τους Κανόνες Καλής Παρασκευαστικής Πρακτικής<sup>1</sup>.

### 5.2.17 Διαχείριση παλετών ( Pallet Management )

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι η διασφάλιση της ποιότητας των δραστικών πρώτων υλών, εκδοχών και τελικών φαρμακευτικών προϊόντων μέσω της χρήσης κατάλληλων παλετών για τη διακίνηση και αποθήκευσή τους.

Η χρήση κατάλληλων παλετών θεωρείται σήμερα ως μια κρίσιμη ποιοτική διαδικασία καθώς μερικά χρόνια πριν και σε αρκετές περιπτώσεις, αναφέρθηκαν σοβαρά προβλήματα επιμόλυνσης από ακατάλληλες παλέτες λόγω της επεξεργασίας τους με μυκητοκτονες χημικές ουσίες και προκάλεσαν ανακλήσεις και αποσύρσεις φαρμακευτικών προϊόντων λόγω αλλοιώσεων, δυσάρεστων οσμών αλλά και ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ως **παλέτα**, ορίζεται η βασική μονάδα διακίνησης και αποθήκευσης υλικών. Τα τελευταία χρόνια, σε όλες σχεδόν τις παραγωγικές μονάδες και τα κέντρα διανομής, χρησιμοποιούνται παλέτες διαστάσεων 0,80 x 1,20 γνωστές ως ευρωπαϊκές. Οι παλέτες διακρίνονται σε ξύλινες και μη.

Οι ξύλινες παλέτες απαιτούν ειδική επεξεργασία ώστε να ελαχιστοποιήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης μούχλας αλλά και άλλων επιμολύνσεων.

Σε ξύλινες παλέτες που έχουν επεξεργαστεί με αλογονωμένες φαινολικές ουσίες, όπως η 2,4,6 tribromophenol ( TBP), παρατηρείται συχνά μεθυλίωση που μετατρέπει την ουσία αυτή σε tribromoanisole ( TBA), μια χημική ένωση με ισχυρές διαπερατές ιδιότητες που μπορεί να επιμολύνει ύλες, υλικά και έτοιμα προϊόντα και να τους προσδώσει μια οσμή μούχλας.

Η μεθυλίωση, εκτός από την παρουσία 2,4,6 tribromophenol , προϋποθέτει επίσης την συνύπαρξη υγρασίας και θερμότητας.

Χρήση τέτοιων παλετών πρέπει να απαγορεύεται αυστηρά.

Εάν χρησιμοποιούνται ξύλινες παλέτες, θα πρέπει να είναι πιστοποιημένες ότι δεν έχουν επεξεργαστεί με χημικές ουσίες βασισμένες στις φαινόλες και ότι είναι πλήρως συμμορφούμενες με τις απαιτήσεις των Standards for Phytosanitary Measures Publication No. 15, 2009, Revision (ISPM 15)<sup>11</sup> με την εξαίρεση της χρήσης του Methyl Bromide, ως μέσου απολύμανσης των παλετών, για καθαρά περιβαλλοντικούς λόγους.

Όλες επίσης οι ξύλινες παλέτες, θα πρέπει να έχουν υποστεί θερμοεπεξεργασία ( heat treated ) και να φέρουν το σύμβολο HT.



Σε ό,τι αφορά στις μη ξύλινες παλέτες, αυτές μπορεί να είναι μεταλλικές, πλαστικές ή και κατασκευασμένες ακόμα και από ενισχυμένη ρητίνη.

Οι μη ξύλινες παλέτες δεν επεξεργάζονται με μυκητοκτονες χημικές ουσίες αλλά συνήθως με επιβραδυντικά καύσης που μπορεί επίσης να εν δυνάμει επικίνδυνα για την ποιότητα των προϊόντων που μεταφέρονται με αυτές.

Ως εκ τούτου, οι μη ξύλινες παλέτες, θα πρέπει επίσης να είναι πιστοποιημένες ότι δεν έχουν επεξεργαστεί με χημικές ουσίες που ανήκουν στην κατηγορία των polybrominated diphenyl ethers (PBDEs).

Ως **χώρος η περιοχή GMP, (GMP area)**, περιοχή δηλαδή Καλής Παρασκευαστικής Πρακτικής, ορίζεται το μέρος εκείνο του εργοστασίου, της παραγωγικής μονάδας ή της εγκατάστασης, το οποίο συντηρείται και διαχειρίζεται κατά τρόπο ώστε τα προϊόντα να παράγονται, ελέγχονται και αποθηκεύονται με συνέπεια ώστε να διασφαλίζεται ότι πληρούν τις ποιοτικές προδιαγραφές που είναι κατάλληλες για τη χρήση για την οποία προορίζονται.

Αυτό πρακτικά σημαίνει τον χώρο ενός εργοστασίου όπου κατά βάση λαμβάνει χώρα η παραγωγή και η συσκευασία φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε τέτοιους χώρους συνιστάται η χρήση μη ξύλινων παλετών. Σε κάθε περίπτωση, εάν κατ' ανάγκη χρησιμοποιηθούν ξύλινες παλέτες, τότε αυτές πρέπει να είναι θερμο- επεξεργασμένες και πιστοποιημένες όπως περιγράφεται παραπάνω.

Η χρήση όμως ξύλινων παλετών, ακόμα και πιστοποιημένων, σε χώρους παραγωγής από του στόματος και της μύτης χορηγουμένων φαρμάκων, όπως επίσης και ενέσιμων προϊόντων, **απαγορεύεται αυστηρά.**

Μερικές βέλτιστες πρακτικές που αφορούν στη χρήση των παλετών επισυνάπτονται παρακάτω :

- ✓ Οι παλέτες πρέπει να αποθηκεύονται σε χώρους με καλή εξαέρωση όπου δεν υπάρχουν λιμνάζοντα ύδατα και είναι προστατευμένοι από δυσμενείς καιρικές συνθήκες
- ✓ Οι συνθήκες αποθήκευσης των παλετών δεν πρέπει να υπερβαίνουν τους 40<sup>0</sup> C και 75% υγρασίας καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας
- ✓ Πρέπει να αποφεύγεται η αποθήκευση ετοιμών φαρμακευτικών προϊόντων, ενδιάμεσων προϊόντων ( bulk), πρώτων υλών και υλικών συσκευασίας σε ξύλινες παλέτες, ακόμα κι αν είναι πιστοποιημένες, για μεγάλα χρονικά διαστήματα.
- ✓ Παλέτες που πληρούν τις απαιτούμενες προδιαγραφές δεν πρέπει να αναμιγνύονται ή να αποθηκεύονται σε κοινό χώρο με μη θερμοεπεξεργασμένες ξύλινες παλέτες
- ✓ Πρώτες ύλες και υλικά συσκευασίας που παραλαμβάνονται από προμηθευτές σε ξύλινες παλέτες, θα πρέπει να μεταφορτώνονται σε παλέτες που πληρούν τις προδιαγραφές πριν την είσοδό τους στους χώρους παραγωγής και συσκευασίας.
- ✓ Παλέτες που φέρουν ακόμα και ελάχιστα ίχνη υγρασίας, πρέπει να απορρίπτονται άμεσα

### 5.2.18 Διαχείριση χαρτοφυλακίου προϊόντων ( Product Portfolio Management )

Σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι να καταγράψει τα απαιτούμενα βήματα για την αποτελεσματική διαχείριση του χαρτοφυλακίου των φαρμακευτικών προϊόντων ενός Οργανισμού, σε όλη τη διάρκεια του κύκλου της ζωής τους.

Φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να αναπτυχθούν από μια εταιρία η και να αποκτηθούν από μια άλλη εταιρία με μια διαδικασία που είναι διεθνώς γνωστή ως **Licensing & Acquisition**.

Η απόκτηση των εμπορικών δικαιωμάτων ενός προϊόντος και της Άδειας Κυκλοφορίας του είναι γνωστή ως διαδικασία **licensing in**, αντιθέτως η εκποίηση των δικαιωμάτων ενός προϊόντος σε μια άλλη εταιρία χαρακτηρίζεται ως διαδικασία **licensing out**.

Μια φαρμακευτική εταιρία, μπορεί επίσης να λειτουργεί και ως **Τοπικός Αντιπροσωπος**<sup>6</sup> ( Local Representative ) για προϊόν άλλης εταιρίας που δεν έχει φυσική παρουσία στη χώρα που κυκλοφορεί το προϊόν αλλά είναι εγκατεστημένη σε άλλη κοινοτική.

Υπάρχουν επίσης και περιπτώσεις στις οποίες γίνεται συν-προώθηση φαρμακευτικών προϊόντων μιας εταιρίας από μια άλλη. Οι συνέργειες αυτές είναι γνωστές ως **co-marketing agreements**..

Σε περίπτωση απόκτησης προϊόντος η εταιρίας από έναν οργανισμό θα πρέπει να προηγείται επιστάμενος έλεγχος ( Due Diligence) με στόχο την αξιολόγηση της ποιότητας και της συμμόρφωσης του προς απόκτηση προϊόντος η και της εταιρίας, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών της έρευνας, του σχεδιασμού, της ανάπτυξης, της παραγωγής, της αποθήκευσης, της μεταφοράς, της διανομής, της προώθησης και της επίβλεψης της αγοράς μετα την κυκλοφορία του προϊόντος.

Άλλη περίπτωση που έχει επίπτωση στο χαρτοφυλάκιο των προϊόντων μιας εταιρίας, είναι η εισαγωγή ενός νέου προϊόντος.

Σε κάθε νέο προϊόν που λαμβάνει έγκριση Άδειας Κυκλοφορίας και τιμής, θα πρέπει να προηγείται λεπτομερής αξιολόγηση των ποιοτικών του χαρακτηριστικών καθώς και των απαιτήσεων παραγωγής, εισαγωγής, αποθήκευσης, μεταφοράς και διακίνησης και να λαμβάνονται οι αναγκαίες αποφάσεις που αφορούν σε πόρους, υποδομές και εξοπλισμό, κατά τρόπο που να είναι σύμφωνες με τις προδιαγραφές του αλλά και με τους τοπικούς κανονισμούς.



Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει και εκπαίδευση του προσωπικού της εταιρίας αλλά και του προσωπικού ενός τρίτου παροχού στον οποίο μπορεί να έχουν ανατεθεί υπηρεσίες παραγωγής, ανάλυσης, διανομής η και προώθησης.

Η διαχείριση ενός φαρμακευτικού προϊόντος, μπορεί επίσης να περιλαμβάνει και την επέκταση της θεραπευτικής του ένδειξης.

Τέλος, η κυκλοφορία ενός φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί επίσης να τερματιστεί ( product delisting) όταν εκτιμηθεί εμπορικά ότι έκλεισε τον κύκλο ζωής του, ως αποτέλεσμα της εισόδου ανταγωνιστικών προϊόντων στην αγορά, μείωσης της τιμής του, υψηλού κόστους παραγωγής του, σοβαρών ποιοτικών προβλημάτων, ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς επίσης και άλλων αιτιών.

### **5.2.19 Περιβάλλον -Υγιεινή -Ασφάλεια-Βιωσιμότητα, (Environmental, Health, Safety & Sustainability, EHS<sup>2</sup>)**

Την τελευταία δεκαετία, οι οργανισμοί που ασχολούνται με την παραγωγή, διανομή, εισαγωγή και εμπορία φαρμακευτικών προϊόντων, εστιάζουν ολοένα και περισσότερο στις απαιτήσεις που έχουν σχέση με το Περιβάλλον, τη βιομηχανική Υγιεινή, την Ασφάλεια και τη Βιωσιμότητα.

Ο τομέας αυτός απαιτεί κανονικά διακριτή διαχείριση, υπάρχουν ωστόσο και πολλές περιπτώσεις στις οποίες τα καθήκοντα αυτά ανατίθενται στον υπεύθυνο Ποιότητας.

Οι απαιτήσεις αυτές καθορίζονται κατά βάση από τοπικούς κανονισμούς αλλά και από εταιρικές διαδικασίες και αποτελούνται από ένα σύνολο αρχών σχετικών με :

- ✓ Τις ηθικές αξίες
- ✓ Την ποιότητα
- ✓ Την εργασία
- ✓ Την υγεία
- ✓ Την ασφάλεια &
- ✓ Τα περιβαλλοντικά πρότυπα

Ένας Οργανισμός θα πρέπει επίσης να διασφαλίζει ότι οι ίδιες αρχές ακολουθούνται και από τρίτους παροχους με τους οποίους συμπράττει και οι οποίοι κατ' ελάχιστον θα πρέπει να :

- ✓ Συμμορφώνονται με όλους τους τοπικούς κανονισμούς
- ✓ Συμπεριφέρονται ηθικά και με ακεραιότητα
- ✓ Ενσωματώνουν την Ποιότητα στις εταιρικές διαδικασίες
- ✓ Μεταχειρίζονται το προσωπικό με αξιοπρέπεια και σεβασμό
- ✓ Προωθούν την ασφάλεια, την υγιεινή και την ευεξία του προσωπικού

- ✓ Λειτουργούν με περιβαλλοντικά υπεύθυνο τρόπο
- ✓ Εφαρμόζουν κατάλληλα συστήματα διαχείρισης που να διασφαλίζουν εξελισσόμενη απόδοση αλλά και συνεχή βελτίωση.


Τα παραπάνω πρότυπα συμπεριφοράς και λειτουργίας συνοψίζονται στις παρακάτω περιοχές και η εφαρμογή τους διασφαλίζεται με τους κατάλληλους ελέγχους :

- ✓ Συμμόρφωση με Νόμους και Κανονισμούς
- ✓ Ηθική και Καλή Επιχειρηματική Συμπεριφορά
- ✓ Ποιότητα Προϊόντος
- ✓ Εργασία και Απασχόληση
- ✓ Υγιεινή και Ασφάλεια προσωπικού
- ✓ Περιβαλλοντική Προστασία
- ✓ Συστήματα Διαχείρισης


Ένας Οργανισμός πρέπει επίσης να αυτοαξιολογείται τακτικά και να βαθμολογείται στις παραπάνω διαδικασίες με βάση συγκεκριμένα κριτήρια με προκαθορισμένη βαρύτητα.

Συστηματικά χαμηλές επιδόσεις απαιτούν τις κατάλληλες διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες, την εκπαίδευση του προσωπικού, και τη βελτίωση των υποδομών.

Παράδειγμα αξιολόγησης και επίδοσης-βαθμολογίας ( scoring ) με τις απαιτούμενες διορθωτικές -προληπτικές ενέργειες, επισυνάπτεται παρακάτω.

 **Scoring Scale**

ASSESSMENT		ACTIONS POSSIBLE
<b>9 - 10</b>	<b>High Opportunity</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Structured and proactive CSR approach</li> <li>• Tangible actions on all issues with detailed implementation information</li> <li>• CSR Reporting on objectives/performance indicators</li> <li>• Innovative practices</li> </ul>
<b>7 - 8</b>	<b>Medium Opportunity</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Structured and proactive CSR approach</li> <li>• Tangible actions on major issues with detailed implementation information</li> <li>• CSR Reporting on objectives/performance indicators</li> </ul>
<b>5 - 6</b>	<b>Under Control</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Structured and proactive CSR approach</li> <li>• Tangible actions on major issues</li> <li>• No significant reporting on implementation or performance indicators</li> </ul>
<b>3 - 4</b>	<b>Medium Risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No structured/proactive CSR program/approach or engagement</li> <li>• Few tangible actions on selected issues (reactive and minimal)</li> <li>• Occasional certification but no supporting documentation on policies/measures</li> </ul>
<b>0 - 2</b>	<b>High Risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No statement of CSR engagement or awareness</li> <li>• No tangible actions regarding CSR</li> <li>• Evidences in certain cases of misconduct (e.g. pollution, corruption)</li> </ul>



Tit06

ECO VADIS® CONFIDENTIAL 2009

## Κεφάλαιο 6- ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως ήδη προαναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 2, σκοπός της εργασίας αυτής είναι να περιγράψει ένα πλαίσιο αρχών Ποιότητας ως βασικής λειτουργίας ενός Οργανισμού που παράγει, εμπορεύεται η διακινεί φαρμακευτικά προϊόντα, είτε δικής του ιδιοκτησίας, είτε για λογαριασμό τρίτων στους οποίους παρέχει υπηρεσίες.

Περαιτέρω, αυτό το πλαίσιο αρχών Ποιότητας, θα πρέπει επίσης να παρέχει καθοδήγηση για τη δόμηση ενός συστήματος ποιότητας και την επικαιροποίηση του και να περιγράφει εναρμονισμένες πρακτικές και διαδικασίες για μια αποτελεσματική και συμμορφούμενη διαχείριση εφοδιαστικής αλυσίδας φαρμακευτικών προϊόντων.

Η τελική στόχευση είναι η ανάπτυξη μιας κουλτούρας Ποιότητας, η υιοθέτηση μιας αντίληψης προ-ενεργητικών δράσεων ( pro-active), παρα αντιδραστικών ( re-active), και η δημιουργία ενός best-in-class συστήματος Ποιότητας με βάση όπως περιγραφηκε, τη συμμόρφωση με τους κανονισμούς αλλά και την υιοθέτηση βέλτιστων πρακτικών.

Από τα κύρια ευρήματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης αναδεικνύεται η σπουδαιότητα της διαχείρισης και διασφάλισης Ποιότητας<sup>21</sup> που είναι διαδικασίες με διάσταση πολύ ευρύτερη από την απλή ικανοποίηση του πελάτη/ασθενή/επαγγελματία υγείας, που έχουν την ιδιαιτερότητα να υπαγορεύονται εν πολλοίς από νόμους, κανονισμούς και εγκυκλίους (regulated).

Αν και μερικοί κανονισμοί μπορεί να διαφέρουν από χώρα σε χώρα, σε γενικές γραμμές όλες σχεδόν οι σχετικές ερευνητικές και βιβλιογραφικές εργασίες που ασχολούνται με θέματα διαχείρισης Ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων, στηρίζονται σε κοινές βάσεις χωρίς να αναμένονται σημαντικές αλλαγές στις προσεγγίσεις των διαφόρων ερευνητών μέσω των επιμέρους ανασκοπήσεων και προτάσεών τους.

Ο κοινός παρονομαστής και το ζητούμενο, είναι πάντα η εγκαθίδρυση ενός τέτοιου συστήματος Ποιότητας<sup>22</sup> που να εγγυάται υψηλό βαθμό συμμόρφωσης, κατάλληλη οργανωτική διάρθρωση και στελέχωση με ανθρώπινους πόρους, διαδικασίες που τηρούνται και επικαιροποιούνται όταν αυτό απαιτείται, συνεχή εκπαίδευση, προ-ενεργητικότητα, εφαρμογή βέλτιστων πρακτικών και κατάλληλες διορθωτικές ενέργειες σε περίπτωση αστοχιών.

Περαιτέρω, η αποτελεσματική διαχείριση ρίσκου και κινδύνων<sup>20</sup> καθώς και η συστηματική επίβλεψη και διασφάλιση Ποιότητας όχι μόνο του οργανισμού αλλά και τυχόν εταίρων του μέσω τακτικών επιθεωρήσεων, η αξιολόγηση κενών, η τήρηση γενικά Καλών Παρασκευαστικών Πρακτικών, Καλών Εργαστηριακών Πρακτικών και Καλών Πρακτικών Διανομής, είναι επίσης βασικές παράμετροι ενός αποδεκτού συστήματος διαχείρισης Ποιότητας.

Πολύ σημαντικό είναι επίσης να γίνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα, μελέτες που προσδιορίζουν τον όγκο της απαιτούμενης εργασίας, τους απαιτούμενους ανθρώπινους πόρους καθώς επίσης και την επισκόπηση της έκβασης των επιθεωρήσεων ώστε να υπάρξει η κατάλληλη επίβλεψη που να διασφαλίζει την εφαρμογή των απαιτούμενων διορθωτικών ενεργειών στις προθεσμίες που έχουν συμφωνηθεί<sup>23</sup>.

Εξίσου σημαντικό εύρημα είναι επίσης ότι η εγκατάσταση συστημάτων διαχείρισης Ποιότητας, δεν αφορά μόνο σε Παραγωγούς, Διανομείς και κατόχους Αδειών Κυκλοφορίας, αλλά και σε Εγκριτικές και Ρυθμιστικές Αρχές. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει εκδώσει και επικαιροποιησει τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές<sup>24</sup>.

Η βελτίωση της Ποιότητας θεωρείται επίσης ως πρόκληση που αποκτά ολοένα και μεγαλύτερη σημασία, ιδιαίτερα λόγω της παγκοσμιοποίησης αλλά και του αυξανόμενου ανταγωνισμού. Το τελικό ζητούμενο θα πρέπει να είναι προσβασιμα, ασφαλή και αποτελεσματικά φαρμακευτικά προϊόντα μηδενικού σφάλματος ( zero defect)<sup>27</sup>.

Η βελτίωση της Ποιότητας, διασυνδέεται επίσης με εφαρμογή συγχρόνων τεχνικών management όπως αυτές της Λιτής Διαχείρισης (Lean Management) και του Six Sigma<sup>28</sup>.

Η Λιτή Διαχείριση σχετίζεται με 8 περιοχές παρέμβασης, σημαντικότερες από τις οποίες είναι η αξιοποίηση του ταλέντου των ανθρώπων, η εξάλειψη των μη απαραίτητων βημάτων σε διεργασίες και διαδικασίες που δημιουργούν καθυστερήσεις και γραφειοκρατία, η αποφυγή υπερβάλλουσας παραγωγής και δημιουργία μη απαραίτητων αποθεμάτων, οι αχρείαστες μετακινήσεις προϊόντων καθώς επίσης και τα ελαττωματικά προϊόντα.

Η τεχνική του Six Sigma ( 6σ) ως μια διαδικασία που αποσκοπεί στο να μειώσει τη διακύμανση, ως γενεσιουργού αιτίας σφαλμάτων και αστοχιών. Η διαδικασία αποτελείται από 5 βήματα, γνωστά ως DMAI<sup>2</sup>C, δηλαδή Define ( προσδιορισμός), Measure ( μέτρηση), Analyze ( ανάλυση), Innovative/Improve ( καινοτομία /βελτίωση), Control ( έλεγχος ).

Αναπόσπαστο κομμάτι των Καλών Παρασκευαστικών Πρακτικών, θεωρούνται επίσης οι Καλές Πρακτικές Τεκμηρίωσης που συνιστούν μια ουσιώδη διαδικασία για την ακεραιότητα της συλλογής δεδομένων και της αναφοράς ανάπτυξης και υποστήριξης, καταχωρήσεων και κανονιστικών υποβολών (registrations), διάθεσης και εμπορευματοποίησης των φαρμακευτικών προϊόντων και συνολικής διαχείρισης τους κατά την παραγωγή και διανομή τους.

Τα έγγραφα και η καλή διαχείρισή τους, θεωρούνται γενικά ως καθρέπτης της πραγματικής εικόνας ενός οργανισμού και ως μέθοδος που διασφαλίζει την αξιοπιστία και την ακεραιότητα της πληροφορίας και των δεδομένων, δίνοντας με τον τρόπο αυτό ιδιαίτερη έμφαση στη γραπτή τεκμηρίωση και τις πρότυπες διαδικασίες λειτουργίας που προλαμβάνουν τα λάθη που απορρέουν από τις διάφορες δραστηριότητες κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής ενός προϊόντος<sup>29</sup>.

Τέλος, οι δείκτες απόδοσης βοηθούν στο να διαπιστώνεται αν η απόδοση της διαχείρισης ποιότητας είναι καλή και αν πληρούνται οι επιθυμητές προδιαγραφές ή η διαχείριση απαιτεί διορθωτικές ενέργειες<sup>30</sup>.

Τα τελευταία χρόνια, η επαρκής στελέχωση με κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό, η εντατικοποίηση εσωτερικών και εξωτερικών ελέγχων, η αυτοματοποίηση των διαδικασιών, ο ψηφιακός μετασχηματισμός και η υιοθέτηση βέλτιστων πρακτικών, έχουν βελτιώσει σημαντικά τους δείκτες ποιότητας τόσο στην Ελλάδα όσο και πανευρωπαϊκά.

## Κεφάλαιο 7- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Τα βασικά συμπεράσματα και οι προτάσεις της παρούσας εργασίας, λαμβάνουν υπόψη τους τρεις κύριες περιοχές τροφοδότησης και εισροών.

Τις τρέχουσες τάσεις διεθνώς όπως αυτές καταγράφονται στο ευρωπαϊκό και διεθνές περιβάλλον και όπως αναπτύχθηκαν στο Κεφάλαιο 4, τις βέλτιστες πρακτικές αλλά και τις πρότυπες διαδικασίες λειτουργίας.

Ειδικότερα σε ό,τι αφορά την Ελλάδα, τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικά βήματα στον εκσυγχρονισμό των διαδικασιών παραγωγής και διανομής φαρμακευτικών προϊόντων.

Καταγράφεται όμως υστέρηση σε μια σειρά δράσεων όπως ο ψηφιακός μετασχηματισμός, η ιχνηλατιση μέσω σειριοποίησης και η προστασία έναντι παραποίησης και απομίμησης.

Επίσης, και παρα τον δυναμισμό που διέπει την ελληνική φαρμακοβιομηχανία που έχει σημαντικές εξαγωγικές δραστηριότητες, οι παραγωγικές της δυνατότητες δεν της επιτρέπουν προς το παρόν την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης τεχνολογίας όπως βιοτεχνολογικών προϊόντων, εμβολίων, μονοκλωνικών αντισωμάτων κλπ. Και αυτό δεν είναι άσχετο με την απουσία κινήτρων για την προώθηση της εγχώριας παραγωγής, όπως ισχύει σε πολλές άλλες χώρες.

Τα γενικά συμπεράσματα και οι προτάσεις όπως προκύπτουν από βέλτιστες πρακτικές και διαδικασίες λειτουργίας, επισυνάπτονται παρακάτω.

**7.1** Αναφέρθηκε παραπάνω ότι οι έννοιες της **Ηγεσίας** και της **Ποιότητας** είναι σύμφυτες και αλληλένδετες.

Οι δυο βασικοί άξονες της Ποιότητας είναι τα Συστήματα και οι Ανθρώπινοι Πόροι. Και τα δυο προϋποθέτουν την ύπαρξη κατάλληλης Ηγεσίας<sup>26</sup>.

Είναι σαφές ότι εντός του πλαισίου ενός Οργανισμού Υγείας ο ρόλος του ηγέτη στη διαμόρφωση Πολιτικής Ποιότητας είναι νευραλγικός, εφόσον καλείται στην ουσία να συντονίσει και να καθοδηγήσει ένα σύνολο ατόμων, το οποίο δεν αποτελεί μια στατική μάζα, αλλά μια δυναμική συλλογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από τόση ποικιλία χαρακτηριστικών γνωρισμάτων όση και τα άτομα που την απαρτίζουν.

Σε σχέση με την Ποιότητα, ευθύνη της Ηγεσίας είναι η ανάπτυξη μιας **κουλτούρας Ποιότητας** μέσα στον Οργανισμό μέσω της οποίας να διασφαλίζεται πάντα ότι

- ✓ συμμορφώνεται με τους Κανονισμούς
- ✓ αντιλαμβάνεται έγκαιρα τις ανάγκες στελέχωσης και φροντίζει για τη συνεχή βελτίωση, εκπαίδευση και ανάπτυξη του Προσωπικού
- ✓ εκπαιδεύει το Προσωπικό ώστε να αποκτήσει μια προ-ενεργητική αντίληψη και συμπεριφορά
- ✓ ακολουθεί βέλτιστες πρακτικές
- ✓ προωθεί τη συνεχή μάθηση, εκπαίδευση και βελτίωση

Η Ηγεσία και η Ποιότητα έχουν κοινά χαρακτηριστικά και ιδανικά πρέπει να ασκούνται από άτομα με

- ✓ Ακεραιότητα και ηθικές αξίες
- ✓ Στρατηγικό τρόπο σκέψης
- ✓ Ικανότητα να εστιάζουν στη μεγάλη εικόνα αλλά δίνοντας ταυτόχρονα έμφαση και στη λεπτομέρεια
- ✓ Πνευματική περιέργεια και αναζήτηση
- ✓ Συνεργατικότητα
- ✓ Αίσθηση του επείγοντος
- ✓ Συνετή ανάληψη ρίσκου
- ✓ Ανάληψη της ευθύνης
- ✓ Αυτό-επίγνωση και προσαρμοστικότητα
- ✓ Προσανατολισμό στα αποτελέσματα και την απόδοση



- ✓ Υιοθέτηση της κουλτούρας της ποικιλότητας, της ισότητας και της συμπεριληπτικότητας ( Diversity, Equity & Inclusion, DEI)

**7.2** Η Ποιότητα πρέπει να είναι μετρήσιμο μέγεθος και να αξιολογείται τακτικά με τα αντίστοιχα **Key Performance Indicators ( KPIs)**.

Τα KPIs πρέπει να καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών παροχής υπηρεσιών η προϊόντων ανάλογα με τη φύση μιας επιχείρησης.

Μια εταιρία που κάνει πωλήσεις φαρμάκων π.χ. θα πρέπει να μετράει σε μηνιαία βάση τον αριθμό ποιοτικών παραπόνων η παραπόνων που σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες και αναφέρονται από γιατρούς και ασθενείς καθώς επίσης και το χρόνο επίλυσής τους ( resolution time).

Άλλοι δείκτης ποιότητας είναι ο αριθμός των ανακλήσεων η των διορθωτικών ενεργειών, ο αριθμός των συμβάντων (πχ αποκλίσεων) κατά τη διάρκεια όλων των σταδίων της εφοδιαστικής αλυσίδας , ο αριθμός των παρατηρήσεων η των συστάσεων που σημειώνονται κατά τη διάρκεια μιας επιθεώρησης που διενεργείται είτε από τις Αρχές είτε από κάποιον ανεξάρτητο ελεγκτή κοκ.

Το 2015, ο Αμερικάνικος Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων ( FDA), εξέδωσε έναν οδηγό από ( μη δεσμευτικές ) συστάσεις για την εισαγωγή δεικτών απόδοσης και μετρήσεων στις ποιοτικές διαδικασίες φαρμακευτικών προϊόντων.

Σύμφωνα με τον παραπάνω οδηγό, οι βασικοί δείκτες απόδοσης προσδιορίστηκαν ως εξής :

- ✓ Βαθμός αποδοχής παρτίδας ( lot acceptance rate)
- ✓ Αριθμός παραπόνων σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα
- ✓ Αριθμός περιστατικών εκτός προδιαγραφών
- ✓ Αριθμός παρτίδων που αποδεσμεύτηκαν σε σχέση με αυτές που παράχθηκαν
- ✓ Έγκαιρη λήψη και συμπλήρωση των αναφορών των ετήσιων επισκοπήσεων προϊόντων ( annual product reviews)

Περαιτέρω, με βάση τα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας<sup>30</sup>, σημαντικοί θεωρούνται επίσης και οι δείκτες παρακάτω :

- ✓ Αριθμός ανακλήσεων
- ✓ Αριθμός αποκλίσεων
- ✓ Αριθμός διορθωτικών -προληπτικών ενεργειών
- ✓ Πρόγραμμα εκπαίδευσης
- ✓ Αριθμός ελέγχων αλλαγών
- ✓ Αποτίμηση παραγόντων κινδύνου στην Ποιότητα
- ✓ Αριθμός εσωτερικών επιθεωρήσεων
- ✓ Αριθμός αποκλίσεων θερμοκρασίας
- ✓ Περιστατικά αναμίξεων προϊόντων

Η απόδοση της Ποιότητας πρέπει να αποτιμάται τακτικά με τους δείκτες που αναφέρθηκαν παραπάνω αφού προηγηθεί η κατάλληλη στοχοθέτηση που γίνεται συνήθως με βάση ιστορικά δεδομένα.

Μεγάλες διακυμάνσεις, ακραία αποτελέσματα και συστηματικές αστοχίες υποδεικνύουν την ανάγκη αλλαγής και βελτίωσης των διαδικασιών η και της επανεκπαίδευσης του προσωπικού.

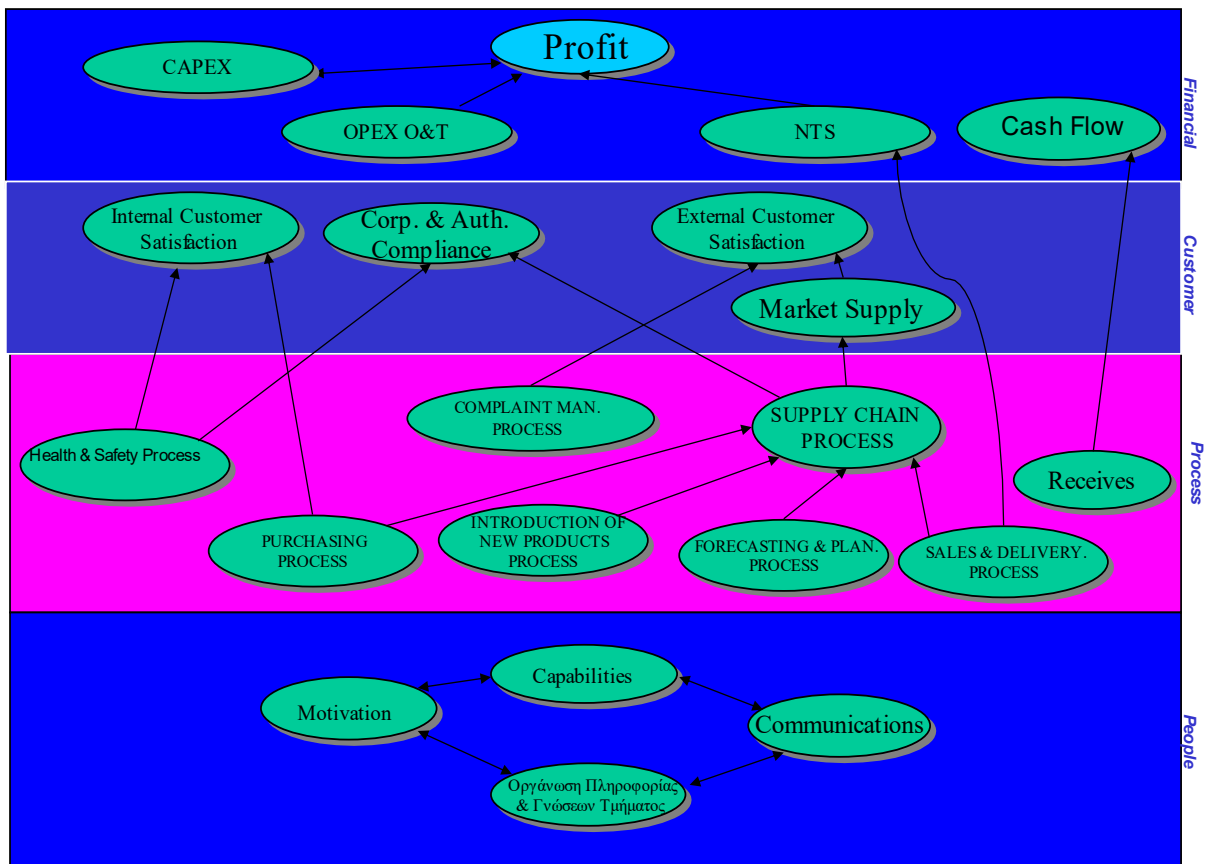
**7.3** Η διαχείριση και διασφάλιση Ποιότητας θα πρέπει να είναι αναπόσπαστα μέρη του συστήματος **Balanced Scorecard** ( ισορροπημένης κάρτας μέτρησης επιδόσεων) ενός οργανισμού.

Το Balanced Scorecard συνιστά ένα σύνολο διεργασιών και στόχων, που συνήθως διασυνδέονται μεταξύ τους και η απόδοση των οποίων αποτιμάται τακτικά με τους κατάλληλους δείκτες και με βάση συγκεκριμένη στοχοθέτηση.

Οι διεργασίες και οι στόχοι πρέπει να είναι πάντοτε ευθυγραμμισμένοι με την Αποστολή και το Όραμα ενός οργανισμού.

Η διάρθρωση γίνεται σε 4 επίπεδα, τα Χρηματοοικονομικά, τους Πελάτες, τις Διεργασίες και τις Διαδικασίες και το Ανθρώπινο Δυναμικό.

Ειδικότερα, οι δείκτες Ποιότητας προτείνεται να εντάσσονται στα πεδία που είναι σχετικά με τους πελάτες και τις διαδικασίες σύμφωνα με το παρακάτω σχήμα :



**7.4** Ο σωστός επιμερισμός ανθρώπινων πόρων και φόρτου εργασίας είναι επίσης ουσιώδης. Τα τελευταία χρόνια αναπτύσσονται επιχειρησιακά μοντέλα η βάση των οποίων είναι η κατηγοριοποίηση των περιοχών δράσης με βάση μια σειρά παραμέτρων όπως αξίες, κίνδυνοι και ρίσκα, ιστορικότητα, αντίκτυπος λήψης ή μη κάποιας απόφασης, στη συνολική πορεία του οργανισμού.

Με βάση τα κριτήρια αυτά, οι περιοχές δράσης κατηγοριοποιούνται σε κρίσιμες ή λιγότερο κρίσιμες ενώ αν υπάρχουν συμπράξεις με εταίρους που απαιτούν επίβλεψη όπως πχ παραγωγοί ή διανομείς, οι εταίροι κατηγοριοποιούνται επίσης σε στρατηγικούς ή τακτικούς και ανάλογα με την κατηγοριοποίηση κατανομούνται και οι πόροι και εφαρμόζεται και το κατάλληλο επιχειρησιακό μοντέλο διαχείρισης.

**7.5** Ένα ολοκληρωμένο σύστημα Ποιότητας πρέπει επίσης να έχει την κατάλληλη πρόβλεψη ένταξης και ενσωμάτωσης σ' ένα **Σχέδιο Επιχειρηματικής Συνέχειας** ( Business Continuity Plan), ως συνέπεια ενός απροβλέπτου γεγονότος όπως πχ μια φυσική καταστροφή που μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή ή μεγάλης διάρκειας διακοπή των επιχειρησιακών δράσεων ενός οργανισμού.

Σε κάθε περίπτωση πρέπει να υπάρχει κατάλληλη διαδικασία που να περιγράφει τις απαιτούμενες ενέργειες ώστε ο αντίκτυπος να είναι ο μικρότερος δυνατός.

Η αλληλουχία των ενεργειών περιλαμβάνει ξεκινά συνήθως με την εσωτερική και εξωτερική επικοινωνία, συνεχίζεται με την κλιμάκωση και καταλήγει με τη διαχείριση του συμβάντος ( event management).

Η βάση της διαδικασίας είναι ένα ερωτηματολόγιο που αξιολογεί τη φύση του συμβάντος, τις εκτιμώμενες συνέπειες στις εγκαταστάσεις και στα υλικά και αποθέματα, τις ενέργειες που απαιτούνται για να ανταποκριθεί ο οργανισμός στις συνέπειες του συμβάντος, την εκτίμηση των τρεχόντων αποθεμάτων και την εκτιμωμένη χρονική κάλυψη των αναγκών της αγοράς, την εκτίμηση για την επανέναρξη λειτουργίας και την ύπαρξη εναλλακτικών επιλογών όπως πχ την ανάθεση κάποιων υπηρεσιών σε τρίτους παροχους.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ-ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

### Κανονισμοί & εγκύκλιοι

<sup>1</sup>European Commission, (1994), *Directive 2003/94/EC, principles, and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use*, Brussels

(Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:262:0022:0026:en:PDF>, ημερομηνία επίσκεψης 17/12/2021)

<sup>2</sup>Εφημερίδα της Κυβερνήσεως, ( 2013), *Κανόνες Καλής Παρασκευαστικής Πρακτικής, ΦΕΚ 351, 19/2/2013*, Αθήνα



Κανονες Καλης  
Παρασκευαστικη Πρα

<sup>3</sup>European Commission, (2013), *Directive on Good Distribution Practices of Medicinal Products for Human use*, Brussels

(Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:343:0001:0014:EN:PDF>, ημερομηνία επίσκεψης 20/12/2021)

<sup>4</sup>Janssen Cilag Pharmaceutical, (2016), *Good Distribution Assessment List*, Antwerp, Belgium



GDP check list.doc

<sup>5</sup>Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, ( 2008), *Υποχρεώσεις Κατόχου Αδείας Κυκλοφορίας, Εγκύκλιος ΕΟΦ 38889, 12/6/2008*, Αθήνα



Υποχρεωσεις  
Κατοχου Αδειας Κυκλ

<sup>6</sup>Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, ( 2008), *Υποχρεώσεις Τοπικού Αντιπροσώπου, Εγκύκλιος ΕΟΦ 43991, 2/7/2008*, Αθήνα



Τοπικός  
Αντιπροσωπος\_4399

<sup>7</sup>Εφημερίδα της Κυβερνήσεως, ( 2006), *Φαρμακευτική Νομοθεσία, ΦΕΚ 59, 24/1/2006*, Αθήνα



Φαρμακευτική  
Νομοθεσία\_ΕΟΦ.pdf

<sup>8</sup>Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, ( 2005), *Προϋποθέσεις Μεταφοράς Παραγωγικής Διαδικασίας, Εγκύκλιος ΕΟΦ 49570, 24/8/2005*, Αθήνα



Προϋποθέσεις  
Μεταφοράς Παραγω

<sup>9</sup>European Commission, (2004), *Reference samples, Retentions samples. EU Annex 19, 23/6/2004*, Brussels

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/eu-gmp-annex-19-reference-and-retention-samples>, ημερομηνία επίσκεψης 26/11/2021)

<sup>10</sup>European Medicines Agency, (2007), *Note for Guidance on Declaration of storage conditions for Medicinal products and Active substances*, London

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, <https://www.ema.europa.eu/en/declaration-storage-conditions-medicinal-products-particulars-active-substances-annex#current-effective-version-section>, ημερομηνία επίσκεψης 6/12/2021)

<sup>11</sup>Food and Agriculture Organization of the UN, (2009), *International Standards for Phytosanitary Measures*, Rome

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, <https://ideas.repec.org/b/oxp/obooks/9780199563869.html>, ημερομηνία επίσκεψης 3/1/2022)

<sup>12</sup>European Medicines Agency, (2015), *ICH-Q10 Pharmaceutical Quality Systems*, London

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, <https://ideas.repec.org/b/oxp/obooks/9780199563869.html>, ημερομηνία επίσκεψης 4/1/2022)

<sup>13</sup>European Commission, (2003), Directive 94/55/EC, *Transport of dangerous goods by road*, Brussels

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, <https://www.ecolex.org/details/legislation/council-directive-9455ec-on-the-approximation-of-the-laws-of-the-member-states-with-regard-to-the-transport-of-dangerous-goods-by-road-lex-faoc070267/>, ημερομηνία επίσκεψης 11/1/2022)

<sup>14</sup>National Institute for Occupation Safety and Health-NIOSH (2004), *Reducing occupation exposures to hazardous drugs in healthcare*, Washington DC

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, <https://www.cdc.gov/niosh/updates/upd-09-23-04.htm>, ημερομηνία επίσκεψης 11/1/2022)

<sup>15</sup>European Commission, (2001), *Directive 2001/83/EC, Article 51-Qualified Person*, Brussels

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:en:PDF>, ημερομηνία επίσκεψης 12/1/2022)

<sup>16</sup>European Commission, (2003), *Eudralex Vol.4 EU GMP Guidelines Chapter 1, Quality Management 1.4 PQR*, Brussels

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm), ημερομηνία επίσκεψης 12/1/2022)

<sup>17</sup>Ευρωπαϊκή Επιτροπή ( 2017), *Διεθνής συνεργασία για τα φαρμακευτικά προϊόντα*, Βρυξέλλες

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm), ημερομηνία επίσκεψης 12/1/2022)

<sup>18</sup>European Commission, (2001), *EU Directive 2011/62, relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products*, Brussels

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:174:0074:0087:EN:PDF>, ημερομηνία επίσκεψης 4/2/2022)

## Άρθρα και Δημοσιεύσεις

<sup>19</sup>Nirmal, K. & Ajeya, J. (2017), Temperature excursion management: a novel approach of quality system in pharmaceutical industry. *Saudi pharmaceutical journal*

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355558/>, ημερομηνία επίσκεψης 14/1/2022)

<sup>20</sup>O'Connor, T, Yang, X Tian, G, Chatterjee, S, Lee, S (2017), Quality risk management for pharmaceutical manufacturing: The role of process modeling and simulations. *Predictive Modeling of Pharmaceutical Unit Operations, pages 15-37.*

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355558/>, ημερομηνία επίσκεψης 20/1/2022)

<sup>21</sup>Petropoulou A., (2018) Quality Assurance / Pharmaceutical Quality Systems in manufacturing medicinal products. *European Pharmaceutical Review*

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/78981/quality-assurance-quality-systems-making-medicinal-products/>, ημερομηνία επίσκεψης 1/2/2022)

<sup>22</sup>Choudhary A., (2017), Functions of Quality Assurance. *Pharmaceutical guidelines.*

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, <https://www.pharmaguideline.com/2017/09/functions-of-quality-assurance.html>, ημερομηνία επίσκεψης 1/2/2022)

<sup>23</sup>Rönninger, S, Berberich, J, Davoust, V, Kitz, P and Pfenninger, A, (2017), The GMP/GDP Inspection Landscape. *Pharmaceutical technology Europe, vol 29.*

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, [http://alfresco-static-files.s3.amazonaws.com/alfresco\\_images/pharma/2018/10/11/4c546210-4865-4647-9268-](http://alfresco-static-files.s3.amazonaws.com/alfresco_images/pharma/2018/10/11/4c546210-4865-4647-9268-)



[27e91104346f/PharmTech\\_Europe\\_Jan2017.pdf#page=6](#), ημερομηνία επίσκεψης 24/1/2022)

<sup>24</sup> Implementing quality management systems in national regulatory authorities, (2021). *World Health Organization*.

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο,  
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341942/9789240022379-eng.pdf>  
ημερομηνία επίσκεψης 24/1/2022)

<sup>25</sup> Bhaskaran, J; Venkatesh, M P, (2019). Good Storage and Distribution practices for Pharmaceuticals in European Union, , *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*.

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο,  
<https://www.proquest.com/openview/56ae5ae5d2a374f535e1b010bada98b4/1?pq-origsite=gscholar&cbl=54977>, ημερομηνία επίσκεψης 10/12/2021)

<sup>26</sup> Sharma, P, ( 2017). An analytical study of quality management in pharmaceutical industries. *International Journal of Management Research and Reviews; Meerut, Vol. 7, Iss. 4, (Apr 2017): 482-489*

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο,  
<https://www.proquest.com/openview/1ede936331ce7e6cb1a6effbb93470ad/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2028922>, ημερομηνία επίσκεψης 10/12/2021)

<sup>27</sup> Chaitanya1, Santhivardhan, C., Jyothia, M., and Padmanabha R., ( 2018). The importance of the Quality Management System for a Successful Health Care Industry: A Review Based on Case Studies MVNL *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*.

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο,  
[https://www.researchgate.net/profile/M\\_V\\_N\\_L\\_Chaitanya/publication/327940860\\_The\\_Importance\\_Of\\_Quality\\_Management\\_System\\_For\\_a\\_Successful\\_Health\\_Care\\_Industry\\_A\\_Review\\_Based\\_on\\_Case\\_Studies/links/5efa1909299bf18816f01edb/The-Importance-Of-Quality-Management-System-For-a-Successful-Health-Care-Industry-A-Review-Based-on-Case-Studies.pdf](https://www.researchgate.net/profile/M_V_N_L_Chaitanya/publication/327940860_The_Importance_Of_Quality_Management_System_For_a_Successful_Health_Care_Industry_A_Review_Based_on_Case_Studies/links/5efa1909299bf18816f01edb/The-Importance-Of-Quality-Management-System-For-a-Successful-Health-Care-Industry-A-Review-Based-on-Case-Studies.pdf), ημερομηνία επίσκεψης 10/12/2021)

<sup>28</sup> Al-Shourah, A., Thaher Al-Tarawneh, R., Ali Alzu'bi, F. (2018). The Integration of Lean Management and Six Sigma Strategies to Improve the Performance of Production in Industrial Pharmaceutical, Department of

Management: *Faculty of Finance and Business, The World Islamic University for Sciences & Education (WISE), Jordan.*

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, [https://www.researchgate.net/profile/Abdullah-Al-Shourah/publication/338536933\\_The\\_Integration\\_of\\_Lean\\_Management\\_and\\_Six\\_Sigma\\_Strategies\\_to\\_Improve\\_the\\_Performance\\_of\\_Production\\_in\\_Industrial\\_Pharmaceutical/links/5e1a5904299bf10bc3a65ed5/The-Integration-of-Lean-Management-and-Six-Sigma-Strategies-to-Improve-the-Performance-of-Production-in-Industrial-Pharmaceutical.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Abdullah-Al-Shourah/publication/338536933_The_Integration_of_Lean_Management_and_Six_Sigma_Strategies_to_Improve_the_Performance_of_Production_in_Industrial_Pharmaceutical/links/5e1a5904299bf10bc3a65ed5/The-Integration-of-Lean-Management-and-Six-Sigma-Strategies-to-Improve-the-Performance-of-Production-in-Industrial-Pharmaceutical.pdf) ημερομηνία επίσκεψης 10/12/2021)

<sup>29</sup>Mr. Pravin D. Kolekar, Mahadeo Bhagwat, A.,  
Good Documentation Practices: A Need of Pharmaceutical Industry,  
*Department of Pharmacy, Yashoda Technical Campus, Satara, 415015 India.*

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, [https://ajrconline.org/HTML\\_Papers/Asian%20Journal%20of%20Research%20in%20Chemistry\\_PID\\_2021-14-5-12.html](https://ajrconline.org/HTML_Papers/Asian%20Journal%20of%20Research%20in%20Chemistry_PID_2021-14-5-12.html), ημερομηνία επίσκεψης 14/12/2021)

<sup>30</sup>Nirmal, K., and Dr. AjeyaJha, (2016). Quality metrics & quality KPI of pharmaceutical industry-a review of gap in exiting practices. *Article in International Journal of Current Research.*

( Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο, [https://www.researchgate.net/profile/Nirmal-Kumar-3/publication/308595216\\_QUALITY\\_METRICS\\_AND\\_QUALITY\\_KPI\\_OF\\_PHARMACEUTICAL\\_INDUSTRY/links/57e768ce08aed7fe466a1a18/QUALITY-METRICS-AND-QUALITY-KPI-OF-PHARMACEUTICAL-INDUSTRY.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Nirmal-Kumar-3/publication/308595216_QUALITY_METRICS_AND_QUALITY_KPI_OF_PHARMACEUTICAL_INDUSTRY/links/57e768ce08aed7fe466a1a18/QUALITY-METRICS-AND-QUALITY-KPI-OF-PHARMACEUTICAL-INDUSTRY.pdf), ημερομηνία επίσκεψης 14/12/2021)

