

INSPEKCE VE VÝROBĚ LÉČIV

Eva RANDÁK



Ing. Eva RANDÁK

Kvalifikovaná osoba výrobce léčivých přípravků

QA manažer, Interní auditor

- Baxter Bioscience
- Nanotherapeutics
- Serum Institute of India (Praha Vaccines)
- Novavax
- Olikla



OBSAH

- Legislativa a základní definice
- Typy inspekci
- Příprava na inspekci
- Oblasti inspekce a příklady nedostatků
- Praktická doporučení



olikla

LEGISLATIVA

Zákon o léčivech 378/2007Sb a jeho novely

Zákon o kontrole 255/2012 Sb.

VYR-32 - Kapitola 9 – Vnitřní inspekce

ISO 19011 Interní audit

PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention – Guide to GMP for medicinal products

PIC/S Audit Checklist – Evaluation Guide for GMP Regulatory Compliance Programme

olikla

TYPY INSPEKČÍ

- **externí** (státní autority, zákazníci) x **interní**
- úvodní / následné / mimořádné („for cause“)
- pravidelné / produktové / procesní
- ohlášené / neohlášené
- fyzické / vzdálené („remote“)



DEFINICE

Audit / Inspekce

Systematický, nezávislý a dokumentovaný proces pro získání důkazu z auditu a pro jeho objektivní hodnocení za účelem zajištění kontroly plnění zásad SVP.

Interní audit / Vnitřní inspekce

Interní audity jsou prováděny interními kvalifikovanými pracovníky v pravidelných intervalech za účelem zajištění stálé kontroly plnění zásad SVP a současně za účelem neustálého zlepšování farmaceutického systému jištění jakosti.

Nález z auditu

Identifikovaná neshoda s předpisy SVP (relevantní legislativa, předpisová dokumentace závodu atd.), která je založena na objektivním důkazu z auditu.



INTERNÍ AUDITY

Typy:

pravidelné (plánované)
mimořádné (for cause)
po odstávce atd.

- interní nebo externí **kvalifikovaní auditoři**
pověřené osoby
definované kvalifikační požadavky



INTERNÍ AUDITY

- Program interních auditů (obvykle roční) - založený na **řízení rizik**

- 1) Plán interního auditu
- 2) Provedení interního auditu
- 3) Zpráva z auditu, včetně nálezů
- 4) Akční plán k nálezům z auditu (CAPA)
- 5) Hodnocení interních auditů a plnění opatření



EXTERNÍ AUDITY

Plán auditu předem včetně zaměření a rozsahu, legislativy, seznamu auditorů atd.

Typy:

Zákaznické

- Požadavek na provedení auditu by měl vycházet ze smlouvy o kvalitě (QTA)
- Smlouva o mlčenlivosti (NDA)

Státní autority

- „Kontrolní orgán při kontrole zjišťuje, jak kontrolovaná osoba plní povinnosti, které jí vyplývají z jiných právních předpisů nebo které jí byly uloženy na základě těchto předpisů.“
(citace: Kontrolní řád)



KONTROLNÍ ŘÁD

- **Zákon 255/2012 Sb., o kontrole** (kontrolní řád) platný pro inspekce SÚKL
- Kontrola je zahájena prvním kontrolním úkonem: předložení pověření ke kontrole nebo doručení oznámení o kontrole
- Pověření ke kontrole vydává vedoucí kontrolního orgánu – písemné pověření (přizvaná osoba) nebo průkaz inspektora
- Práva kontrolujícího:
vstupovat do objektů a dopravních prostředků, odebírat kontrolní vzorky (potvrzení), provádět potřebná měření, pořizovat obrazové nebo zvukové záznamy
- Práva kontrolovaného:
namítat podjatost inspektorů, seznámit se s protokolem o kontrole, podávat námitky proti kontrolním zjištěním



SANKCE

Při porušení Zákona o léčivech (378/2007), uveden i přehled přestupků a jejich definice

§ 103-106 definují přestupky pro provozovatele/výrobce (právnícké osoby)

§ 107 určuje výšku sankce za konkrétní přestupky zákona, jejíž výše se odvíjí od závažnosti

§ 108 definuje přestupky pro fyzické osoby včetně sankcí

Výše sankcí udělených během inspekcí lze dohledat na stránkách SÚKL.

Jsou uvedeny společnosti/osoby kterým byla sankce udělena s přesnou citací porušení zákona (nejvyšší sankce (nejvyšší sankce za rok 2022 byla udělena ve výšce 5 100 000, většina sankcí je za porušení SDP)

peněžitě až do 20 000 000kč, zákaz činnosti na 2 roky



STÁTNÍ INSPEKCE SÚKL

- 1) Oznámení o kontrole
- 2) Odpověď na oznámení o inspekci
- 3) Příprava inspekce
- 4) Interní audit
- 5) Vlastní inspekce
- 6) Zpráva z auditu
- 7) Protokol o kontrole a uzavření inspekce



ZÁSADY CHOVÁNÍ PŘI INSPEKCI

- Buďte připraveni na témata ve vaší kompetenci (dokumentace, prezentace a další podklady)
- Nepředkládejte inspektorovi neoficiální dokumenty
- Nenechávejte inspektory se pohybovat bez doprovodu
- Neposkytujte inspektorům přístup do svého počítače
- Nevstupujte do inspekční místnosti, dokud nejste vyzváni, místnost opusťte ihned, jak skončíte
- Buďte profesionální, korektní a přesvědčiví
- Požádejte o vysvětlení, pokud nerozumíte otázce
- Prostory závodu musí být inspektorům přístupné během všech směn



ZÁSADY CHOVÁNÍ PŘI INSPEKCI

- Odpovídejte úplně, přesně a pravdivě, nevyjadřujte své domněnky, názory a neověřené informace
- Odpovídejte pouze na položené otázky
- Neznáte-li odpověď na otázku nehádejte
- Během auditu nezvyšujte hlas
- Nevyvolávejte zbytečné diskuze (ani s kolegy)
- Nevyjadřujte se k dílčím prohlášením či komentářům inspektorů



1. OZNÁMENÍ O KONTROLE

- zpravidla 30 dní před inspekci, pokud se nejedná o inspekci tzv. „na blind“
- inspekce SÚKL se řídí se kontrolním řádem (zákon 255/2012 Sb.)
- Doručení oznámení o kontrole = zahájení inspekce

Obsah:

- Kontrolní organizace a složení týmu inspektorů
- Odkazy na legislativu dle které bude auditováno
- Rozsah kontroly a zaměření auditu
- Předpokládaný termín a délka trvání
- Výzva k předložení dokumentace v rámci zajištění součinnosti



2. ODPOVĚĚ NA OZNÁMENÍ O KONTROLE

Průvodní dopis a Požadovanou dokumentaci formou příloh, zpravidla:

- Seznam řízené dokumentace
- Seznam zařízení a systémů, včetně počítačových
- SMF
- Layouty – materiálové a personální toky
- Seznam dodavatelů, zadavatelů
- Seznam vyráběných LP
- Seznam účastníků inspekce ze strany kontrolovaného (klíčový tým)
- Plán výroby v den inspekce



3. PŘÍPRAVA INSPEKCE

Doporučení – interní formulář / checklist – obsah:

- obecné informace o kontrolní organizaci – plánované datum inspekce, její rozsah a zaměření, reference na legislativu, typ inspekce, jména inspektorů, jazyk inspekce
- jmenný seznam určených interních pracovníků – interní tým (průvodci, zapisovatelé, vedoucí auditovaných oblastí, experti, poslové, překladatel)
- seznam předem vyžádaných dokumentů
- kontrola předchozích protokolů o inspekcích
- vlastní agenda / plán inspekce, zpravidla: úvodní jednání, návštěva auditovaných prostor - trasa, kontrola dokumentace předpisové a záznamové, závěrečné jednání
- organizační opatření před auditem – odvoz z letiště, dieta, náboženství atd.



4. INTERNÍ AUDIT

- Provést interní audit jako by probíhal externí – zapojit všechny budoucí účastníky auditu (průvodce, zapisovatele, vrátné..)
- Klást otázky i operátorům, logistice atd.
- Vypracovat plán auditu (dle oznámeného rozsahu a zaměření)
- Vypracovat zprávu z interního auditu včetně nálezů
- Akční plán k internímu auditu – jednotlivé akce, odpovědné osoby, termíny
- Nálezy a opatření diskutovat s odpovědnými osobami za daná oddělení
- Provádí interní auditor nebo zástupci kvality (ideálně ne na jim svěřeném oddělení)
- Plnění akčního plánu průběžně sledovat a kontrolovat
- Příprava harmonogramu a zázemí pro inspekci



5. PRŮBĚH VLASTNÍ INSPEKCE

- Audit začíná již na vrátnici (někdy i před ☺) – pracovníci vrátnice – seznámení s pokyny k chování v areálu vaší společnosti a bezpečnostními pokyny, kontrola průkazů, zavolání odpovědných osob (interního auditora / manažera kvality)
- Inspektoři by se neměli pohybovat po areálu nikdy samostatně (průvodci)
- Úvodní jednání – vzájemné představení, upřesnění agendy inspekce
- Průvodci během pohybu v areálu a zejména při návštěvě ČP dohlíží nad dodržováním interních předpisů a pravidel bezpečnosti
- Odpovídat pouze v rámci své odbornosti, stručně a jasně
- Odběr vzorků zaprotokolovat
- Závěrečná schůzka s auditory – shrnutí inspekce a seznámení s nálezy, diskuze



6. ZPRÁVA Z AUDITU

- Výzva k podání zprávy o odstranění nebo prevenci nedostatků
- Obsahuje seznam zjištěných nedostatků a jejich klasifikaci - kritické, významné, nevýznamné, doporučení
- Datum do kdy je třeba poslat nápravná opatření ze strany kontrolovaného
- Odpověď na zprávu z auditu - nápravná opatření – dokumentace provedených opatření nebo zahájení změnového řízení pokud se jedná o nález většího rozsahu
- Fotodokumentace provedených opatření, skeny dokumentů



7. PROTOKOL O KONTROLE

Obsah:

- Místo a čas provedení kontroly
- Seznam přítomných osob
- Důvod a předmět kontroly
- Popis průběhu kontroly - auditované oblasti, dokumenty atd.
- Kontrolní zjištění a hodnocení navržených nápravných opatření
- Shrnutí celkového hodnocení dodržování požadavků SVP
- Poučení k podání námitek
- Poslední kontrolní úkon předcházející vyhotovení protokolu o kontrole



OBLASTI INSPEKCE

Kapitola 1 – Farmaceutický systém jakosti
Kapitola 2 – Pracovníci
Kapitola 3 – Prostory a zařízení
Kapitola 4 – Dokumentace
Kapitola 5 – Výroba
Kapitola 6 – Kontrola jakosti
Kapitola 7 – Externě zajišťované činnosti
Kapitola 8 – Reklamace, závady v jakosti, stahování
Kapitola 9 – Vnitřní inspekce
Doplněk 1 – Výroba sterilních LP
Doplněk 15 – Kvalifikace a validace



PRŮBĚŽNÁ PŘÍPRAVA NA INSPEKCI

1. Pravidelné interní audity a kontroly GMP relevantních oblastí
2. Zajištění platnosti dokumentace (pravidelné revize)
3. Pravidelný a dokumentovaný úklid, údržba a kalibrace
4. Nastavené požadavky na zdravotní stav zaměstnanců
5. Nastavení logistiky, materiálové a personální toky (vč. označení medií a potrubí)
6. Oblékačský koncept, vizuální karty
7. Školení pracovníků a školící plány (kvalifikace pracovníků do ČP)
8. Aplikace změnových řízení
9. Vyšetřování odchylek a OOS, nastavování CAPA
10. Design, kvalifikace a rekvalifikace (včetně HVAC)



CHECK-LIST

C	Zaveden oblékací koncept / Gowning concept implemented:	Ano / Yes ☐ Ne / No ☐ N.A. ☐
D	Zaveden čistící a dezinfekční koncept / Cleaning and disinfection concept implemented:	Ano / Yes ☐ Ne / No ☐ N.A. ☐
E	Řízená dokumentace je platná / Controlled documentation is effective:	Ano / Yes ☐ Ne / No ☐ N.A. ☐
F	HVAC a řídicí systém CCC pro danou oblast jsou ve validním stavu / HVAC and computerized system CCC for dedicated area are validated:	Ano / Yes ☐ Ne / No ☐ N.A. ☐
G	Master Batch recorty jsou platné / Master Batch records are effective:	Ano / Yes ☐ Ne / No ☐ N.A. ☐
H	Příslušné specifikace jsou platné / Appropriate specifications are effective:	Ano / Yes ☐ Ne / No ☐ N.A. ☐
I	Počítačový systém Yokogawa je ve validním stavu / Computerized system Yokogawa is in valid status:	Ano / Yes ☐ Ne / No ☐ N.A. ☐
J	Řídicí systém Delta V je ve validním stavu / Automation system Delta V is in a valid status:	Ano / Yes ☐ Ne / No ☐ N.A. ☐
K	Příslušné analytické metody jsou ve validním stavu / Appropriate analytical methods are in valid status:	Ano / Yes ☐ Ne / No ☐ N.A. ☐
L	Čisté prostory jsou ve validním stavu a je nastaven jejich monitoring / The clean rooms are validated and the monitoring plan is prepared:	Ano / Yes ☐ Ne / No ☐ N.A. ☐
M	Personál je proškolen na dané činnosti / Personnel is trained:	Ano / Yes ☐ Ne / No ☐ N.A. ☐



FARMACEUTICKÝ SYSTÉM JAKOSTI

- ✓ Farmaceutický systém jakosti = SVP & řízení rizik
- ✓ Odpovědnosti a kompetence pracovníků jsou jednoznačně určeny
- ✓ Výsledky monitoringu musí být brány v úvahu při propouštění
- ✓ Průběžné kontroly výrobních oblastí a validace
- ✓ Změnová řízení
- ✓ Dokumentace odchylek a OOS
- ✓ Šetření příčin a efektivní CAPA systém
- ✓ Vyšší vedení má odpovědnost za zajištění zdrojů, jak materiálních tak personálních
- ✓ Aktuální příručka jakosti (Quality Manual) a SMF



PŘÍKLADY NEDOSTATKŮ

- Změnová řízení - pravidla pro zavedení změn, termíny, odpovědné osoby, neúplné záznamy změn, dokumentace provedení jednotlivých položek akčních plánů
- Systém pro řízení odchylek, vyšetřování nebo CAPA nefunkční
- Řízení rizik není zavedeno v celém systému jakosti nebo je nedostatečné
- Neaktuální organizační struktura, popisy práce, odpovědnosti a kompetence
- Systém propuštění není navázán na monitoring
- Program školení pro pracovníky, školení nejsou opakována, nejsou stanoveny požadavky pro udržení kvalifikací – vyšší vedení také



PRACOVNÍCI

- ✓ Dostatečný počet pracovníků s odpovídající kvalifikací a praxí
- ✓ Organizační schéma společnosti (hierarchie), popisy práce – pravomoci a kompetence
- ✓ Vedoucí pracovník za výrobu odpovídá za:
 - výrobní prostory, zařízení a systémy v oblasti jemu svěřené
 - kalibrace, údržby a validace
 - zajištění monitoringu prostor a jeho vyhodnocování
 - školení pracovníků (vč. školení a kvalifikace pro vstup do ČP)
 - hygienické předpisy a oblékací řád (včetně pravidel k otázkám zdravotního stavu)
 - schvalování externích dodavatelů a jejich monitoring
- ✓ Návštěvy (včetně inspektorů) musí být předem poučeni, zejména o osobní hygieně, ochranném oděvu a vždy s doprovodem



PŘÍKLADY NEDOSTATKŮ

- Ochranné oděvy a pomůcky nejsou dostupné nebo v požadovaném množství, nebo jsou jiné než v předpisech
- Není předpis na vstup a výstup pracovníků do ČP nebo není dostatečný / aktuální
- Není popsána výměna ochranných pomůcek, kvalifikace prádelny (praní, sušení, sterilizace) / jednorázové pomůcky – řízení rizik
- Chybí popis kontroly zdravotního stavu a opatření např. při nachlazení
- Chybí popis hygieny pracovníků – odlíčení, šperky atd.



PROSTORY A ZAŘÍZENÍ

- ✓ Design prostor musí umožňovat účinné čištění a údržbu a zabránit jakémukoli nepříznivému působení na produkt (nejmenší možné riziko kontaminace)
- ✓ Provádění oprav, údržby, kalibrací nebo validací nesmí ohrozit jakost produktu
- ✓ Úklid a desinfekce musí být nastaven dle charakteru prostor
- ✓ Osvětlení, teplota, vlhkost a výměna vzduchu – přiměřené nesmí ovlivňovat produkt
- ✓ Zavedena ochrana před škůdci
- ✓ Zabránění pronikání nepovolaných osob
- ✓ Povrchy místností (stěny, podlahy, stropy) – hladké, nepopraskané, bez otevřených spár, nemají se uvolňovat částice, musí umožňovat účinné čištění a desinfekci
- ✓ Postupy pro čištění a likvidaci havárií, nakládání s odpady, použitým oblečením



PROSTORY A ZAŘÍZENÍ

- ✓ Potrubí, osvětlení, vzduchotechnické vyústky atd – nesmí vznikat obtížně čistitelné výklenky (ideálně technická zařízení přístupná pro údržbu mimo výrobní prostory)
- ✓ Výlevky – dostatečně dimenzované se sifony, vyloučeny otevřené odpadové kanálky
- ✓ Vzduchotechnika – úprava teploty, vlhkosti a filtrace vzduchu, teplotní mapy
- ✓ Oddělené místnosti pro odpočinek a občerstvení
- ✓ Označení všech zařízení a měřidel – jednoznačné, čísla, validační / kalibrační interval
- ✓ Označení i stavu – statusy, čísla šarží, stupeň výroby, vhodné využití barev
- ✓ Potrubí – médium a směr toku
- ✓ Postup logistiky při dodání materiálů do ČP – vnější obaly, kartony, poškozená balení
- ✓ Ochrana před křížovou kontaminací, mikrobiální kontaminací – tlakové kaskády, ochranné oděvy a pomůcky, ověřování čištění ploch, monitoring vzduchu



PŘÍKLADY NEDOSTATKŮ

- Absence teplotních map, nedostatek čidel (např. pomocné sklady)
- Technický stav prostor – špatně čistitelná místa, praskliny
- Nedostatečná opatření proti škůdcům – vyhodnocování, hodnocení rizik
- Vnášení materiálů do ČP – dřevěné palety, vnější obalové materiály
- Nedostatečný monitoring fyzikální nebo mikrobiologický, nedostatečné šetření příčin při překročení monitoringu
- Značení materiálů / zařízení / místností / potrubí – nejasné, zaměnitelné
- Neoznačená nepoužívaná zařízení ve výrobních prostorech



PŘÍKLADY NEDOSTATKŮ

- Personální a materiálové toky – nevyznačeny v layoutech, porušovány, nelogické
- Přítomnost výlevků, nesprávně designované nebo instalované odpady
- Místnosti nejsou správně zařazeny do třídy čistoty
- Chybí značení místností nebo tříd čistoty
- Alarmový systém není funkční nebo není ověřován
- Vzniklé alarmy nejsou dostatečně šetřeny
- Neaktuální validace / kvalifikace – neprovedena, nezadokumentována



DOKUMENTACE

Dobrá dokumentace - **nezbytná součást systému řízení jakosti**, klíčem k zajištění SVP

- ✓ Předpisy pro SVP relevantní činnosti, včetně označování místností a zařízení, kontroly pracovního prostředí, hygienický řád, úklidový řád, logistiku atd.
- ✓ Aktuální seznam řízené dokumentace
- ✓ Řízená dokumentace - předpisová a záznamová dokumentace, různé druhy a formy
- ✓ Neřízená dokumentace do GMP prostor nepatří v žádné formě
- ✓ Dodržovat pravidla GDocP (např. opravy záznamů, čitelnost, okamžité zaznamenávání)
- ✓ Logbooky zařízení a místností, vizuální karty
- ✓ Kontrola rozpracovaného záznamu o výrobě, záznamy z monitoringů



PŘÍKLADY NEDOSTATKŮ

- Neplatná nebo neřízená dokumentace na oddělení
- Nedostupnost předpisové dokumentace – instrukce, postupy
- Porušování zásad GDocP – opravy, kontroly kritických kroků, chybějící podpisy
- Nedostatečné vedení Logbooků – např. chybí kontroly vedoucími pracovníky
- Nedostatečná validace počítačových systémů (porušování data integrity)
- Některé postupy nejsou popsány v předpisové dokumentaci nebo jsou popsány nedostatečně či jinak než je skutečnost



EXTERNĚ ZAJIŠŤOVANÉ ČINNOSTI

- ✓ Výběr a monitoring dodavatelů, řízení externě zajišťovaných činností zavedeno
- ✓ Systém pro klasifikaci a kvalifikaci dodavatelů – požadavky, řízení rizik
- ✓ Posouzení vhodnosti dodavatele pro danou činnost
- ✓ Pravidelné přezkoumání kvalifikací dodavatelů
- ✓ Objednatel je odpovědný za dodání podkladů a znalostí k provádění činnosti, musí zajistit že si je dodavatel vědom všech okolností prováděné činnosti
- ✓ Dodavatel nesmí zadat práci třetí straně pokud není odsouhlaseno se zadavatelem
- ✓ Dodavatel může být předmětem inspekce státní authority
- ✓ Pravidla zakotvena v písemné smlouvě (QTA) mezi dodavatelem a odběratelem včetně odpovědností, průběžných kontrol, termínů, reklamací



PRAKTICKÁ DOPORUČENÍ

- **Úvodní dojem!** – prostory i okolí uklizené, chování vrátných
- Dodržovat předepsaná pravidla bezpečnosti a chování
- Upozornit inspektora na nutné procedury včetně převlékání, inspektor vždy doprovod
- Předkládat pouze požadované dokumenty, odpovídat na položené otázky
- Inspektor pozoruje okolí a pracovníky při rutinních činnostech
- Předem mít stanovenou trasu prohlídky prostor (zkontrolovanou)
- Dělat jen předepsané činnosti, netoulat se v průběhu auditu



PRAKTICKÁ DOPORUČENÍ

- Inspektoři pokládají otevřené otázky – co, kdo, kdy, proč, jak
- Odpovědi stručné, přesné, pravdivé, srozumitelné, nefabulovat
- Nehádat se s inspektorem nebo kolegy, vyvarovat se konfrontačnímu chování
- Promyšlené přestávky na občerstvení
- Dostatečné prostory inspekční místnosti a dostatečný počet pracovníků účastnících se auditu – runneři, průvodci atd. – **zázemí auditu**
- Nenechávat inspektorům originály dokumentů – řízené kopie, neukazovat osobní počítač, při odběru vzorků odebrat jeden kontrolní pro sebe



Konzultační služby společnosti Olikla s.r.o.:

- školení oblasti SVP
- provádění interních auditů v oblastech SVP
- kvalifikace a audity dodavatelů
- Vypracování / revize systému jakosti
- konzultační činnost atd.

Kontakt: randakova@olikla.cz, tel.: +420 731 123 365

Děkuji za pozornost!

