

Interní GMP audity v praxi: jak odhalit nedostatky dříve, než je najde inspekce

Praktické školení pro QA, výrobu a QC: od auditního plánu přes vedení auditu až po **ověřenou účinnost CAPA**.

Každý nález inspekce mohl najít náš vlastní audit

Čas je na naší straně

Inspekce vidí systém pár dní, my ho žijeme celý rok.

Nejlevnější prevence

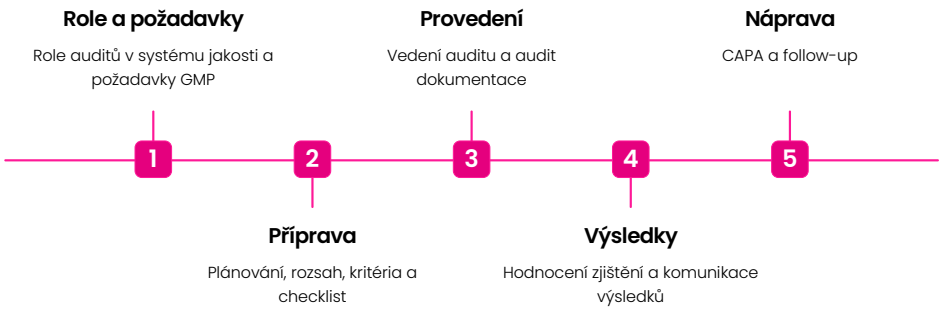
Interní audit je nejlevnější způsob, jak se vyhnout kritickému nálezu.

Cíl dnešního dne

Auditovat tak, aby inspekce neměla co objevit.



Celý audit od plánu po ověření účinnosti



ČÁST 1

Úloha interních auditů v systému jakosti

EU GMP kapitola 9: co přesně požaduje

Cíl

Monitorovat dodržování GMP a navrhovat nápravná opatření.

Předem stanovený program

Personál, prostory, zařízení, dokumentace, výroba, QC, distribuce, reklamace, stahování i samotné self-inspekce.

Nezávisle a podrobně

Provádějí určené kompetentní osoby.

Vše zaznamenat

Zjištění, návrhy opatření i přijaté kroky.

Audit jako zpětná vazba farmaceutického systému jakosti

EU GMP kap. 1 převzala koncept **ICH Q10**.

Self-inspekce může prokazovat účinnost PQS, v praxi je ale **nevyužitým nástrojem**.

Procesy PQS →
Výroba, QC, distribuce

Interní audit ↓
Zjištění a důkazy

↑ Zlepšení
CAPA a zdroje

← Management review
Vedení přezkoumá výsledky auditů

Interní audit, inspekce, audit dodavatele: kdo hledá co

	Interní audit	Inspekce SÚKL/EMA	Audit dodavatele
Kdo	Vlastní lidé	Regulační autorita	Externí strana
Proč	Zlepšení vlastního systému	Posouzení shody	Ověření dodavatele
Výstup	Zjištění a CAPA	Inspekční zpráva	Auditní zpráva pro odběratele
Důsledky	Interní nápravy	Regulační důsledky	Smluvní vztah



Nezávislost a kompetence auditora

Nezávislost
Neauditovat vlastní práci.

Znalosti
GMP, proces i auditní techniky.

Kvalifikace
Školení, stínování, záznam o kompetenci.

Externí expert
Lze přizvat, když chybí odbornost.

Dobrý auditor: kvalifikace a chování

Kvalifikace

- Praxe v GMP prostředí a znalost auditované oblasti
- Absolvované auditorské školení a auditní praxe pod dohledem
- Analytické myšlení, úsudek o riziku, komunikační dovednosti

Chování během auditu

- Objektivní, nestranný, zdvořilý a respektující
- Aktivně naslouchá, ptá se, nepoučuje a neradí
- Drží se faktů a kritérií, zjištění sděluje průběžně a bez překvapení
- Diskrétnost a důvěrnost informací

ČÁST 2

Plánování a příprava auditu

Roční auditní plán pokrývá celý systém

- Všechny oblasti z kap. 9 v definovaném cyklu
- Termíny, auditoři, auditované oblasti
- Schvaluje vedoucí QA, změny se dokumentují
- Rezerva na neplánované **(for-cause)** audity



Risk-based přístup: auditujeme tam, kde hrozí nejvíc

Princip řízení rizik dle **ICH Q9**. Vstupy, které zvyšují prioritu oblasti:

Kritičnost procesu
Dopad na pacienta

Historie nálezů
Interní i z inspekcí

Odchylky a reklamace
Trendy a opakování

Změny a novinky
Nové procesy a zařízení zvyšují riziko

Matice rizika určuje frekvenci auditů

Ilustrativní matice: pravděpodobnost →

Závažnost ↓	Nízká	Střední	Vysoká
Vysoká	1 rok	6M	**6M i častěji**
Střední	2 roky	1 rok	6M
Nízká	2 roky	2 roky	1 rok

Vysoké riziko

Opakovat audit do 6-ti měsíců

Střední riziko

Jednou za rok

Nízké riziko

Jednou za 2 roky

Rozsah: jasně vymezit hranice auditu

Co do auditu patří

Které oddělení, procesy, produkty a období.

Co výslovně nepatří

Vyjmenovat, aby nevznikla nedorozumění. R&D, Finance

Příliš široký rozsah = povrchní audit.

Cíle: co má audit prokázat

Shoda

Ověřit shodu s GMP a interními SOP

Účinnost CAPA

Posoudit dříve přijatá opatření

Připravenost

Připravit oblast na nadcházející inspekci

Cíl formulovat **měřitelně**, ne „zkontrolovat sklad".

Auditní kritéria: měřítko, proti kterému porovnáváme

1

EU GMP

Část I, II a přílohy (např. Annex 1, 11, 15)

2

Registrace

Registrační dokumentace

3

Interní předpisy

SOP a specifikace

Bez kritéria není zjištění, jen názor.



Plán konkrétního auditu a oznámení

Harmonogram

Časový plán, místa, kontaktní osoby

Dokumenty předem

Vyžádat podklady k přípravě

Oznámení

Auditovaným s předstihem

Role v týmu

Kdo vede, kdo zapisuje, kdo co auditu

Požadavky

GMP a SOP pro danou oblast

Předchozí nálezy

Interní i z inspekcí

Trendy

Odchylky a reklamace z posledního období

Otevřené CAPA

K ověření na místě

↘ ↓ ↓ ↙

Checklist stavíme z kritérií a historie

Dobrá otázka v checklistu vede k důkazu

Špatně položená otázka

„Je zařízení kalibrováno?“

„Jsou pracovníci zaškoleni?“

„Řešíte odchylky?“

„Čistíte zařízení podle SOP?“

„Kontrolujete audit trail?“

Dobře položená otázka

„Ukažte kalibrační záznam váhy použité pro poslední šarži.“

„Ukažte záznam o školení operátora z dnešní směny na aktuální verzi SOP.“

„Vyberte poslední tři odchylky z linky a ukažte kořenovou příčinu a CAPA.“

„Ukažte záznam o čištění sušárny před poslední šarží a jeho uvolnění QA.“

„Ukažte poslední přezkoumání audit trailu HPLC pro šarži X a kdo ho provedl.“

Jednoslovné odpovědi

Nevede k důkazu

Vyvolá potřebu odpověď rozvést

A povede k nalezení důkazu

Checklist je vodítko, ne svěrací kazajka

Úplnost	Volnost	Záznam
Zajistí, že nic podstatného nevynecháme.	Neomezí auditora, když narazí na něco mimo seznam.	Vyplněný checklist je součást auditního záznamu.

ČÁST 3

Vedení auditu v praxi

Sledujte stopu: od šarže k systému a zpět

Trace forward

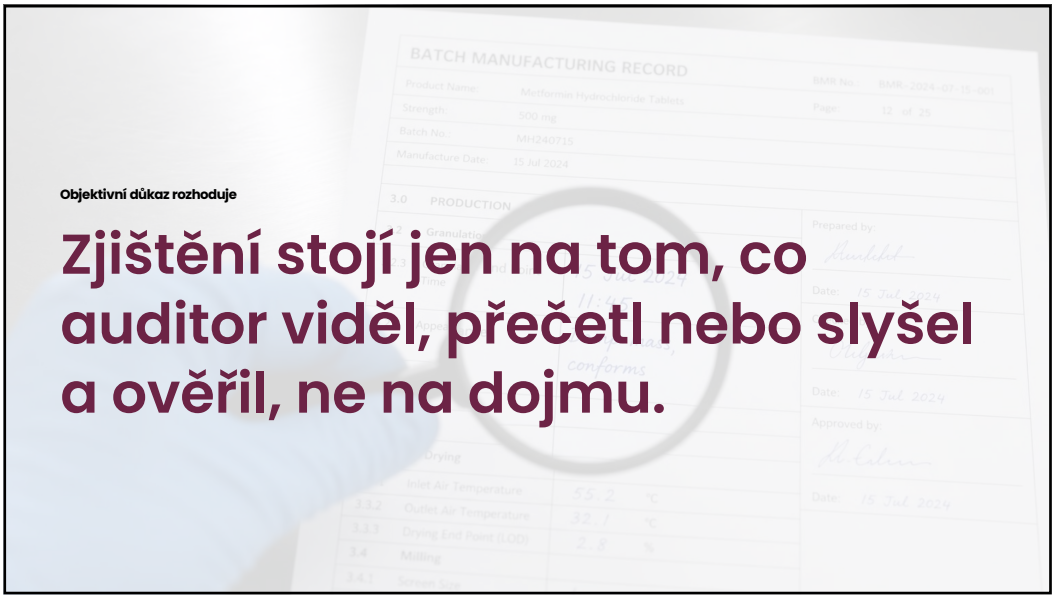
1	2
Surovina	Šarže
3	4
Propuštění	Distribuce

Trace backward

1	2
Reklamace	Šarže
3	4
Záznamy	Školení



Gemba: jít tam, kde se práce skutečně dělá.
Porovnat SOP, záznam a realitu.



Objektivní důkaz rozhoduje

Zjištění stojí jen na tom, co auditor viděl, přečetl nebo slyšel a ověřil, ne na dojmu.

Práce s důkazy: ověřit, zaznamenat, potvrdit

1

Ověřit

Tři zdroje: dokument, pozorování, rozhovor (triangulace)

2

Zaznamenat

Přesně: číslo dokumentu, šarže, datum, osoba

3

Potvrdit

Zjištění s auditovaným hned na místě

Obtížné situace a jak je zvládnout

1	2	3
Vyhýbavé odpovědi	**Zdržování**	**Emoce a obrana**
„To dělá kolega." Požádat o ukázku a jméno odpovědné osoby.	Dlouhé hledání dokumentů zaznamenat jako fakt.	Vrátit rozhovor k věci a ke kritériu.

Klid, fakta, odkaz na kritérium, **eskalace jen výjimečně**.



Audit dokumentace: kde začít

- **SOP**
  Platnost, schválení, soulad s praxí
- **Záznamy šarží**
  Výrobní a kontrolní
- **Logbooky**
  Zařízení a místností
- **Další záznamy**
  Školení, odchylky a změny

ALCOA+ jako kontrolní seznam integrity dat

ALCOA

Attributable	Legible	Contemporaneous	Original	Accurate
Kdo a kdy zapsal?	Je záznam čitelný?	Zapsáno v čase činnosti?	Je to prvotní záznam?	Odpovídá skutečnosti?

Plus

Complete
Chybí něco?

Consistent
Sedí časová posloupnost?

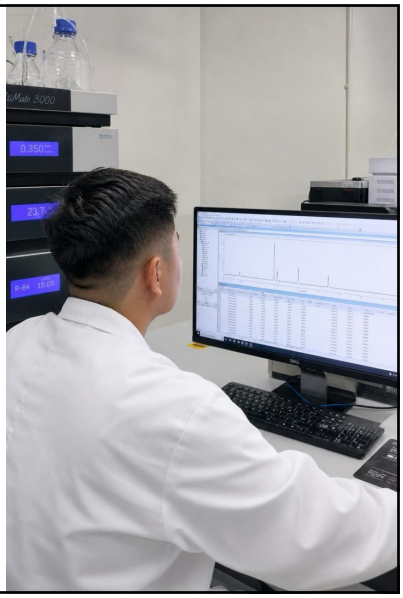
Enduring
Vydrží záznam?

Available
Je dohledatelný?

Elektronické záznamy: podívejte se do audit trailu

- Řízení přístupů a sdílená hesla
- Přezkoumání audit trailu jako součást kontroly dat
- Opakované integrace a smazané výsledky v laboratoři

Rámec: **PIC/S PI 041-1** a **EU GMP Annex 11**



Nejčastější nálezy v dokumentaci

Zpětně a předem
Záznamy dopisované zpětně nebo předvyplněné

Neoprávněné opravy
Korektor, chybějící podpisy

Neřízené formuláře
A neřízené kopie

SOP vs. praxe
Postup neodpovídá skutečnosti

ČÁST 4

Hodnocení a komunikace výsledků

Tři stupně závažnosti podle PIC/S

1	**Ostatní**	Odklon od GMP, který není kritický ani závažný
2	**Závažný**	Nekritický, ale významný odklon od GMP či registrace
3	**Kritický**	Významné riziko škodlivého přípravku pro pacienta nebo falšování dat

Neodstraněný nález se při opakování může **přeřadit výš**.

Klasifikace je úsudek o riziku, ne o počtu

PIC/S PI 040-1
Nástroj pro konzistentní hodnocení

Kontext a historie
Nález i historie jakosti místa

Faktory
Zvyšující i snižující riziko

Stejný nález, jiné riziko

Sklad obalů

Ve **skladu obalů** obvykle nižší dopad.

Sterilní výroba

Ve **sterilní výrobě** přímé ohrožení pacienta.

Dobře napsané zjištění obstojí v každé diskusi

Požadavek	Důkaz	Odchylka
Co říká kritérium	Co jsme konkrétně viděli	V čem je rozpor

Špatně: „Dokumentace je nedostatečná."

Dobře: „SOP vyžaduje podpis kontrolujícího; v logbooku místnosti chybí u záznamu z konkrétního data."

ČÁST 5

CAPA a follow-up



Od příznaku ke kořenové příčině

1

Korekce

Řeší následek

2

Nápravné

Řeší příčinu

3

Preventivní

Řeší budoucí riziko

Nástroje: **5× proč**, **Ishikawa**.

„Přeškolit pracovníka“ zřídka řeší skutečnou příčinu.

CAPA plán: konkrétní, s vlastníkem a termínem

SMART opatření

Navázaná na kořenovou příčinu

Vlastník a termín

Odpovědná osoba, realistický termín

Prodloužení

Jen zdůvodněné a schválené

Sledování

V CAPA systému a trendování

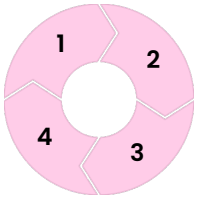
Uzavřená CAPA ještě není účinná CAPA

Follow-up audit

Provedení i účinnost

Management review

Výsledky vedení



Kritérium předem

Např. žádná opakovaná odchylka za 6 měsíců

Neúčinné?

Nová analýza příčiny



KRITICKÝ

Příklad nálezu

Příklad nálezu: kritický

Zjištění

V QC laboratoři opakované integrace chromatogramů a smazané výsledky bez záznamu a zdůvodnění; audit trail se nepřezkoumává. *(ilustrativní příklad)*

Proč kritický

Falšování nebo manipulace s daty, nelze důvěřovat propuštěným šaržím.

Okamžitě

Eskalace vedení a QP, posouzení dopadu na propuštěné šarže.

ZÁVAŽNÝ

Příklad nálezu

Příklad nálezu: závažný

Zjištění

Odchylky ve výrobě uzavírány bez analýzy kořenové příčiny, stejná odchylka se opakuje třikrát za půl roku. *(ilustrativní příklad)*

Proč závažný

Významný odklon od GMP, nefunkční systém odchylek a CAPA, přímé ohrožení pacienta ale neprokázáno.

Postup

CAPA plán s termínem a ověřením účinnosti.

OSTATNÍ

Příklad nálezu

Příklad nálezu: ostatní

Zjištění

V logbooku místnosti chybí u jednoho záznamu podpis kontrolujícího, ostatní záznamy úplné. *(ilustrativní příklad)*

Proč ostatní

Odklon od GMP bez vlivu na jakost přípravku, ojedinělý případ.

Pozor

Opakování nebo trend může nález posunout výš.

Stejné téma, tři úrovně závažnosti

Oblast: čištění zařízení *(ilustrativní příklady)*

Ostatní	Závažný	Kritický
Čisticí záznam vyplněn neúplně, čištění prokazatelně provedeno	Validace čištění nepokrývá nejhůře čistitelný přípravek	Prokázaná křížová kontaminace vysoce účinnou látkou v propuštěné šarži

Rozhoduje **riziko pro pacienta, kontext a historie**.

Odhalíte GMP prohřešek?

Na fotce se ukrývají dva prohřešky proti GMP. Najdete je dřív než inspekce?

Děkuji za pozornost, otázky?

