

Požadavky SVP: Farmaceutický systém jakosti

Ing. Kateřina Dudová, Ph.D.
SVP/SDP konzultant, QP pro výrobu a distribuci léčiv

10.10.2024

Obsah

- Požadavky SVP
- Základní procesy systému řízení kvality
- Změnová řízení, odchylky, CAPA a hodnocení rizik
- Hodnocení dodavatelů
- QMR a PQR
- Pracovníci a jejich zodpovědnosti
- Role oddělení kvality a úloha jištění kvality
- Výroba: prostory, zařízení a údržba
- Výroba: záznamová dokumentace
- Kontrola kvality: zařízení, testování a záznamy
- Vstupní suroviny
- Skladování
- Řešení OOS
- Příklady z praxe

Požadavky SVP

- Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech v platném znění
- Vyhláška č. 229/2008 Sb. O výrobě a distribuci léčiv, v platném znění
- Pokyny pro správnou výrobní praxi VYR

- EUDRALEX
- FDA 21 CFR (Code of Federal Regulations) pro vývozce do USA

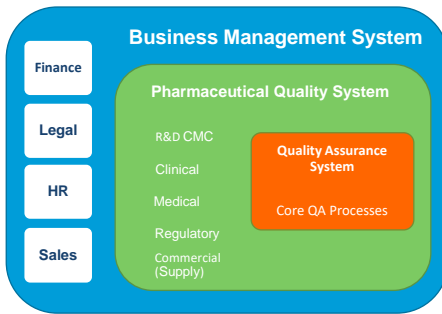
Požadavky SVP

- Protipadělková směrnice 2011/62/EU (Falsified medicines Directive - FMD) a její dopad na firemní systém:
 - ✓ Kvalifikace serializační linky
 - ✓ SOPs
 - ✓ Reklamace a řízení alertů
 - ✓ Co nereportovat jako odchylku a co už ano?

Základní procesy řízení kvality obecně

8 Major functional areas in the PQS:

1. Pharmacovigilance
2. Medical Information & Affairs
3. Clinical Development
4. R&D CMC
5. QA
6. Supply
7. Project Management
8. Regulatory



5

Základní procesy řízení kvality



6

Core Quality Assurance Processes



7

Změnová řízení

- Krátkodobé a dlouhodobé změny
- Papírový systém
- Použití validovaných elektronických systémů
- Zavedení struktury a koordinace do řízení změny
- Projektový management



Unravelling a challenging situation by defining the start and tracing the issues through the system.

15

Změnová řízení

Co bude v rámci Vašeho firemního systému zahrnuto do procesu řízení změn?

- Implementace nového elektronického systému pro řízení odchylek
- Výměna výrobního zařízení „like for like“ ve výrobě API
- Aktualizace SOP pro řízení dodavatelů
- Výměna vozového parku firmy

15

Odchytky

- Nutnost reportování odchylek (KPI?)
- Analýza kořenové příčiny
- Vyšetřovací team a role QA
- CAPA
- Opakované odchytky
- Trendová analýza příčin

ONE MISTAKE
MAY NOT KILL YOU.
THE SAME MISTAKE
OVER AND OVER AGAIN
WILL

16

Odchytky

- Kdo u Vás ve firmě iniciuje odchytky?
- Koho odchytky a trendy odchylek opravdu zajímají?
- Jak jsou zaměstnanci motivováni pro reportování odchylek?

16

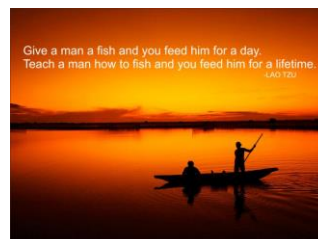
CAPA

- Standalone CAPA
- CAPA jako klíčový nástroj při inspekcích a auditech
- CAPA, finance a lidské zdroje
- Koho ve firmě počet CAPA zajímá?
- Jak zajistit, že se zlepšení systému opravdu implementuje?

17

CAPA

- Nástroj pro implementaci dohodnutých akcí
- Regulatorní, zákaznické a interní CAPA
- CAPA z odchylek, změn, reklamací
- Jednotný CAPA registr
- KPI Overdue CAPA



17

Hodnocení rizik

- Aplikace ve výrobě a v systémech kvality
- Výrobní RA:**
- Zhodnocení jednotlivých procesů (procesních kroků)
 - Hodnotící team
 - Použití metod (FMEA ale i brainstorming)

Pravidelné přehodnocování rizik

- Využití pro odchylky (kategorizace), plány interních i externích auditů atd.

17

Hodnocení dodavatelů

- SOP pro výběr, kvalifikaci a hodnocení dodavatelů
- Seznam schválených dodavatelů

- Kritéria pro kvalifikaci:
 - „Komerční smlouva“, Smlouva o kvalitě, Certifikace dodavatele
- Dodavatelské dotazníky
- Přejímání výsledků a redukovaná specifikace

17

QMR

- Souhrnná zpráva o výkonnosti QMS systému
- Frekvence?
- Trendová analýza výkonnosti procesů
- Doporučení nejvyššího vedení firmy a QP
- Součástí jsou i změny legislativy a vliv na stávající systém
- Které produkty (různé kvality) do QMS zahrnout?
- Jak zaujmout nejvyšší management?

PQR

- Souhrnná zpráva o výkonnosti produktu
- Jedno PQR pro více teritorií
- Kdy PQR dělat a kdy ne?
- Klíčové informace
 - Registrace
 - TA
 - Stability
 - Reklamace, odchylky, změny

17

Odborní pracovníci a jejich zodpovědnost

- QP
- Vedoucí QC
- Vedoucí výroby
- Možnost delegování zodpovědností

Vyšší vedení má jmenovat klíčové vedoucí pracovníky včetně vedoucího pracovníka odpovědného za výrobu, vedoucího pracovníka odpovědného za kontrolu jakosti, a pokud alespoň jeden z nich není odpovědný za povinnosti uvedené v článku 51 Směrnice 2001/83/EC^{[1][2]}, dostatečný počet, ale nejméně jednu kvalifikovanou osobu (osoby), určenou pro tento účel.

25

Odborní pracovníci a jejich zodpovědnost

Vedoucí QP

- plní své povinnosti osobně a odpovědnost nemůže přenést

- písemné delegování povinností

- odpovědnost za posouzení a propuštění reklamovaných LP – stanoveno v § 39 odst. 5 písm. d) vyhlášky

Odborní pracovníci a jejich zodpovědnost

Vedoucí QP

- další povinnosti jsou stanovené v bodě 2.2 Pokynů EU pro správnou distribuční praxi humánních LP (2013/C 343/01)
 - např.: zavedení a udržování systému řízení kvality
 - zaměření na přesnost a kvalitu záznamů
 - koordinace stahování LP
 - zajištění schvalování dodavatelů a odběratelů
 - zajištění vnitřních inspekcí a pravidelných kontrol včetně přijímání nezbytných opatření
 - rozhodování o konečné likvidaci LP

Odborní pracovníci a jejich zodpovědnost

Vedoucí QC

- schvalovat nebo zamítnat podle zjištěného stavu propuštění výchozích látek, obalových materiálů, meziproductů, nerozplněných produktů a konečných produktů;
- zajistit, že jsou provedeny všechny potřebné zkoušky a vyhodnoceny související záznamy;
- schvalovat specifikace, postupy odběru vzorků, postupy zkoušení a jiné pracovní postupy související s kontrolou jakosti;

26

Odborní pracovníci a jejich zodpovědnost

Vedoucí QC

- schvalovat a kontrolovat práci laboratoří pracujících ve smlouvě;
- zajišťovat kvalifikace a údržbu prostor a zařízení prováděnou v jeho oddělení;
- zajišťovat provádění příslušných validací;
- zajišťovat potřebné vstupní a následné průběžné školení odpovídající potřebám pracovníků svého oddělení.
- Další povinnosti oddělení kontroly jakosti jsou shrnuty v kapitole 6.

26

Odborní pracovníci a jejich zodpovědnost

Vedoucí výroby

- zajišťovat, aby výroba a skladování výrobků probíhaly podle příslušné dokumentace tak, aby se dosahovalo požadované jakosti;
- schvalovat instrukce vypracované pro jednotlivé výrobní činnosti a dohlížet na jejich přísné dodržování;
- zajistit, aby záznamy o výrobě šarže byly vždy zkontrolovány a podepsány pověřeným pracovníkem;

29

Odborní pracovníci a jejich zodpovědnost

Vedoucí výroby

- zajistit provádění kvalifikace a údržby výrobních prostor a výrobních zařízení v jeho oddělení;
- zajistit, aby se prováděly potřebné validace;
- zajišťovat potřebné vstupní i následné průběžné školení přizpůsobené potřebám pracovníků na svém oddělení.

29

Role oddělení kvality

- Schvaluje dokumenty jak přicházejí, na nic se neptá a do výrovy nechodí
- Klade formální otázky a o chod firmy se nezajímá
- Sedí si v teple u počítače a není aktivní a už vůbec ne proaktivní

8

Role oddělení kvality

Kvalita versus QA

- Kvalita jako obecný pojem
- Oddělení kvality jako funkční oddělení s jasně definovanými zodpovědnostmi

- Ruce
- Roušky
- Rozestupy

R³

To be consistently doing
the **right things**,
in the **right way**,
at the **right time**.

8

Role oddělení kvality

- Oddělení kvality je DNA firmy/společnosti
- Zralost QMS systému se odráží ve vnímání kvality
- Respekt vůči oddělení kvality
- Respekt vůči rozhodnutí

QP/QA/(QC)



9

Role oddělení kvality

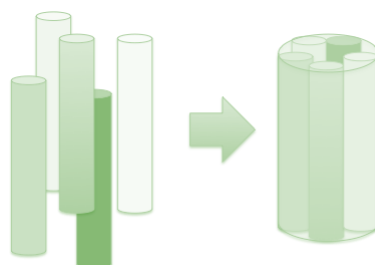
The central functions of the QA team



10

Role oddělení kvality

- Nemá přinášet zbytečnou byrokracii
- Má fungovat transparentně, efektivně a konzistentně
- Má poskytovat návody, být rádcem
- Má koordinovat klíčové aktivity (vyšetřování)



11

Výroba: prostory, zařízení a údržba

- Odpovídající požadavkům pro produkt (API, LP)
- Rizikoanalýza pro výrobní proces, otevřená léková forma
- Odpovídající čistota prostředí a monitoring
 - EU GMP Annex 1: počet částic a mikrobiologické kontaminace v klidu a za provozu
 - Rizikoanalýza pro určení monitorovacích míst
- Personální a materiálové toky, smyčky a hygiena

11

Výroba: prostory, zařízení a údržba

Zařízení by mělo splňovat uživatelské požadavky (URS)

- Kvalifikace zařízení (URS, FRS, DQ, IQ, OQ a PQ)
- Kombinované protokoly a zprávy (URS/FS, IOQ)
- Justifikace při odchýlení od V modelu (DQ)
- Účast vlastníka systému, řízení odchylek a CAPA
- Externě prováděné validace/kvalifikace
- Plány údržby: preventivní (doporučení dodavatele)

11

Výroba: záznamová dokumentace

- Výrobní dokumentace:
 - předpisová (SOP, manuály, instrukce)
 - záznamová (záznam o výrobě, deníky zařízení atd.)
- Pravidla pro správnou dokumentační praxi (SDocP)
- Dostupnost BR a primární data, opravy záznamů
- Revize BR ve výrobě a na QA, QP
- Řízení odchylek a komentáře v BR

11

Kontrola kvality: zařízení, testování a záznamy

- Validace, transfery a verifikace lékopisných metod
- Kvalifikace zařízení (URS, FRS, DQ, IQ, OQ a PQ)

- Nastavení specifikací a vstupních kritérií, kontrolní strategie – development LP
- Zavedený proces pro OOS, specifika pro mikrobiální metody
- Analýza každého obalu u vstupních surovin
- Kompletní analýza surovin dle plné specifikace u schválených dodavatelů 1x ročně

11

Vstupní suroviny

- Specifikace vstupních surovin

- Kategorie: suroviny, pomocné látky, API

- Přejímání výsledků z atestů dodavatele

- Hodnocení dodavatelů z pohledu kvality

11

Řešení OOS

- Interní SOP – nastavení pravidel
- Vyloučení laboratorní chyby – potvrzení OOS
- Vyšetřování ve výrobě – iniciace odchylky

- Zamítnutí materiálu/pozastavení výroby během vyšetřování
- Hlášení OOS výsledku z externí laboratoře
 - Quality agreement

Skladování

- Warehouse management system – validace
 - Seznam schválených dodavatelů a odběratelů (SDP)

- Fyzicky oddělené prostory pro reklamace, zamítnuté šarže a obalový materiál
- Označování statusu produktu

- Termomapping: letní a zimní – řešení teplotních odchylek
- Úklid skladu a záznamy
- DDD pravidla a škůdci

Příklady z praxe I

- Ve skladu, kde se skladují API a LP dojde k poruše vzduchotechniky a teplota vystoupí na 30°C na 2 dny. Nastavená teplota ve skladu je 15°-25°C.

37

Příklady z praxe II

- Po propuštění LP XX bylo zjištěno, že při kroku síťování bylo síto protřženo.

37

Příklady z praxe III

- Během auditu byl ve výrobě nalezen tzv. „Post it notes“ s informací o váze meziprojektu. Tento lístek byl nalepen na skle a byl viditelný z výrobního koridoru.

38

Děkuji za pozornost

V případě dotazů, námětů a pro další diskuse jsem Vám k dispozici:

katerina.dudova@post.cz

602 145 489

25