

Aufbau normenkonformer Qualitätssicherungssysteme

Dr. Martin Melzer

gempex GmbH, Mannheim

Zusammenfassung

Die Verpflichtung zur Aufrechterhaltung eines funktionierenden Qualitätssicherungssystems gilt für alle Betriebe und Einrichtungen, welche in irgendeiner Weise mit Arzneimitteln umgehen. Bei Neugründungen von Unternehmen oder bei wesentlichen strukturellen Änderungen ergibt sich die Notwendigkeit, ein Qualitätssicherungssystem neu aufzubauen oder es grundlegend umzustrukturieren.

Auch Kundenaudits oder behördliche Inspektionen, welche schwerwiegende oder gar kritische Abweichungen von den geltenden Regularien aufzeigen, können die grundlegende Überprüfung eines Qualitätssicherungssystems nach sich ziehen.

In diesem Artikel wird ein strukturiertes Vorgehen für die Erstellung oder Umgestaltung eines Qualitätssicherungssystems vorgestellt.

Abstract

Set-up of Standard-Compliant Quality Assurance Systems

The obligation to have a comprehensively designed and correctly implemented quality assurance system apply to all facilities and establishments dealing with medicinal products. On startup of companies and on essential structural changes of companies the necessity comes along to set up a quality assurance system, or to have a fundamental restructuring. Also, after customer audit, or inspections by competent authorities which reveal major or even critical observations from existing regulatory standards can result in the consequence to have a holistic review of the quality assurance system. In this article a structured approach is presented to setup or to transform a quality assurance system.

Einleitung

Ein Qualitätsmanagementsystem (QM-System) ist ein System, welches die Qualitätssicherung, die *Gute Herstellungspraxis* oder die *Gute fachliche Praxis*, einschließlich der Qualitätskontrolle und der periodischen Produktqualitätsüberprüfungen, beinhaltet (Definition § 2 Abs. 4 AMWHV) [1].

Für den deutschen Rechtsraum sind Betriebe, welche ein Qualitätssicherungssystem unterhalten müssen, detailliert in § 1 AMWHV aufgeführt. Die Verpflichtung für die Aufrechterhaltung eines Qualitätssicherungssystems für Großhändler und Arzneimittelvermittler ist durch

die Leitlinien für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (EU-GDP-Leitlinien) [2] sowie – für den deutschen Rechtsraum – die Arzneimittelhandelsverordnung [3] vorgegeben.

Hersteller von Arzneimitteln müssen – um die Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit, sowie die Übereinstimmung mit der Arzneimittelzulassung sicher zu gewährleisten – über ein „umfassend geplantes und korrekt implementiertes Pharmazeutisches Qualitätssystem verfügen, das die Gute Herstellungspraxis und ein Qualitäts-Risikomanagement beinhaltet“ (EU-GMP Kapitel 1 Grundsätze). Großhändler wiederum „müssen ein Quali-

tätssicherungssystem unterhalten, in dem die Verantwortlichkeiten, Abläufe und die Grundsätze des Risikomanagements in Bezug auf ihre Tätigkeiten dargelegt sind“ (EU-GDP Kapitel 1.1 Grundsatz).

Auch für pharmazeutische Unternehmer ergibt sich diese Notwendigkeit, da sie vom Anwendungsbereich der AMWHV erfasst sind (§ 1 Abs. 2 Nr. 2 AMWHV). Ferner finden sich an zahlreichen Stellen des EU-GMP-Leitfadens und anderer regulatorischer Dokumente Hinweise auf entsprechende Verpflichtungen des pharmazeutischen Unternehmers. Diese Anforderungen zusammenfassend zu konsolidieren hat das Reflec-

tion paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders [4] zum Ziel.

Es ist zu beachten, dass in der Fachliteratur, aber auch in den rechtlichen Vorgabedokumenten die Begriffe (pharmazeutische) Qualitätssicherungssysteme, Qualitätssysteme, und Qualitätsmanagementsysteme nicht einheitlich und z. T. synonym verwendet werden.

In der Regel ist ein Qualitätssicherungssystem über Jahre entwickelt worden. Ein grundlegender Umbau ist selten erforderlich, die Auslotung von Optimierungsmöglichkeiten steht eher im Vordergrund [5]. Neu zu errichtende Unternehmen oder der Aufbau neuer geschäftlicher Aktivitäten erfordern dagegen den kompletten Neuaufbau eines Qualitätssicherungssystems. Entscheidend ist hier die Ausrichtung an den tatsächlichen geschäftlichen Aktivitäten und dem relevanten Regelwerk [6, 7].

Übergreifende Ausführungen zur Gestaltung eines Qualitätssicherungssystems finden sich in der Leitlinie ICH Q10 Pharmaceutical Quality System [8]. Diese Leitlinie sollte Berücksichtigung finden, bietet aber kaum praktische Hinweise zur Ausgestaltung eines Qualitätssicherungssystems.

Mit der neu veröffentlichten ICH Q12 On technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management („Lifecycle Management“) [9] wird die Verbindung zwischen dem (pharmazeutischen) Qualitätssicherungssystem, dem Änderungsmanagement, und dem Wissensmanagement in Bezug auf die Produktqualität und geplante oder durchzuführende Änderungen hergestellt. Diese Leitlinie bietet Hilfestellung für die Gestaltung aller Prozesse, welche die Produktqualität steuern.

Die Anforderungen an ein (pharmazeutisches) Qualitätssicherungssystem sind im EU-GMP-Leitfaden sehr detailliert dargelegt (EU-GMP Teil I Kapitel 1.4). All diese genannten Aspekte sind verpflichtend zu berücksichtigen. Damit wird auch der

Unterschied zu einem Qualitätssicherungssystem deutlich, welches auf der Basis der Normenreihe ISO 9001 aufgebaut ist. Der Unterschied besteht weniger in den einzelnen Elementen, welche ein Qualitätssicherungssystem zu beschreiben hat, als vielmehr in der Ausprägung dieser Elemente. Der EU-GMP-Leitfaden bzw. die EU-GDP-Leitlinien geben eben nicht nur das Was? vor, sondern auch sehr detailliert das Wie?.

Der Aufbau eines Qualitätssicherungssystems ist als Projekt zu verstehen und zu planen. Ein strukturiertes und hier vorgestelltes Verfahren ermöglicht es, von Beginn an Verantwortlichkeiten klar zuzuweisen und Abläufe sauber zu definieren (Abb. 1).

Identifikation der geschäftlichen Aktivitäten (operationelle Aktivitäten)

Jedes Unternehmen hat ein individuelles Spektrum an Leistungen und Tätigkeiten. Verantwortungen und Mitarbeit bei verschiedenen Abläufen sind oft abteilungsübergreifend aufgeteilt. Um einen Überblick über die in Vorgabedokumenten (Standard Operating Procedures (SOPs), Verfahrensanweisungen, Arbeitsanweisungen) zu beschreibenden Abläufe zu erhalten, ist eine gesamtheitliche Erfassung der (geplanten) Firmenaktivitäten erforderlich. Aus den geschäftlichen Aktivitäten sind diejenigen Prozesse zu identifizieren, die aufgrund von GMP- oder GDP-Anforderungen beschrieben werden müssen. So ist es z. B. erforderlich, den Ablauf des Wareneingangs zu beschreiben, nicht aber unbedingt den Ablauf einer Rechnungsstellung.

Alle relevanten Aktivitäten sollten als Prozesse verstanden und als solche in separaten Vorgabedokumenten beschrieben werden, z. B. „Einkauf von Ausgangsstoffen“, „Herstellung von Gereinigtem Wasser“ usw. Generell sollte möglichst in einem Vorgabedokument nur ein einziger

Prozess beschrieben werden (prozessorientierter Ansatz). Grundlegende Anforderungen, für welche operativen Tätigkeiten welche Vorgabedokumente vorliegen sollten, finden sich im EU-GMP-Leitfaden Teil I Kapitel 4 (Dokumentation).

Die Erfassung dieser geschäftlichen Aktivitäten sollte in jedem Fall mit allen Beteiligten gemeinsam erfolgen. Neben der reinen Benennung der zu definierenden Prozesse ist es insbesondere bei neu aufzubauenden Unternehmen erforderlich, die Prozesse in ihrem Ablauf festzulegen. Bei mehreren Beteiligten sind lebhafte Diskussionen zu erwarten und mögliche Varianten sind gegeneinander abzuwägen.

Für alle zu definierenden Prozesse sind der Ablauf, Zuständigkeiten und die erforderlichen Dokumentationen festzulegen. Um eine Klarheit zu erhalten, bietet es sich an, ein Flussdiagramm zu erstellen. Symbolik und Gestaltung von Flussdiagrammen

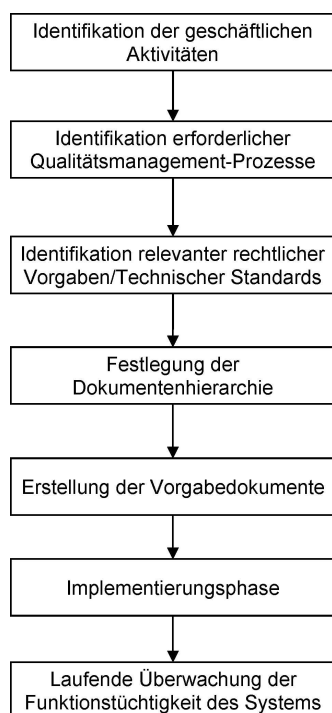
AUTOR



Dr. Martin Melzer

ist seit 2013 als Consultant für GMP/GDP tätig, seit Mitte 2020 bei der gempex GmbH. Davor war er GMP-Inspektor in der niedersächsischen Arzneimittelüberwachung (2006–2012) und beschäftigte sich dort schwerpunktmäßig mit der Überwachung von Blut- und Blutprodukten, der Sterilherstellung sowie mit Großhandelsbetrieben und Heilwasserbetrieben/Kureinrichtungen. In dieser Zeit hat er u. a. auf EU-Ebene und bei der PIC/S an der Erarbeitung der neuen GDP-Leitlinien mitgearbeitet und war als Co- und Lead-Inspektor bei Inspektionen der EDQM beteiligt. Die betriebliche Praxis als Manager in der Qualitätssicherung und -kontrolle von 1999–2005 bei der Solvay Pharmaceuticals GmbH und als Laborleiter in einem Entwicklungslabor für Phytopharmaka (Dr. Kolkmann & Partner GmbH) von 1995–1998 runden das berufliche Bild ab.

■ **Abbildung 1**



Phasen des Aufbaus eines Qualitätssicherungssystems (Quelle aller Abbildungen: der Autor).

sind in der ISO 66001 beschrieben, die strikte Einhaltung dieser Norm ist aber nicht zwingend.

Ein Beispiel für einen fiktiven Ablauf von Wareneingang und Freigabe ist im Folgenden gegeben (Abb. 2). Es sollte von vornherein Wert daraufgelegt werden, die Zuständigkeiten für alle einzelnen Prozessschritte und die erforderlichen Dokumentationen (Berichte, Formblätter, Rohdaten) festzulegen.

Für jeden Prozess sollte ein zuständiger Prozesseigner festgelegt werden. Dieser ist gesamtverantwortlich für die Gestaltung und die Einhaltung des Prozesses. Mögliche Verantwortungsaufteilungen lassen sich über eine VDMI-Matrix (Verantwortlich, Durchführung, Mitarbeit, Information) abbilden. Das englische Pendant wäre die RACI-Matrix (Responsible, Accountable, Consulted, Informed). Eine solche Matrix ist grundsätzlich auch für die Frage heranzuziehen, wer für die Erstellung der entsprechenden Vorgabedokumente verantwortlich ist. Ein Beispiel

für die Gestaltung einer solchen Matrix am Beispiel des Wareneingangs bietet Tab. 1. Diese Matrix sollte in einer Übersichtstabelle für alle Prozesse erstellt werden.

Identifikation erforderlicher Qualitätsmanagement-Prozesse

Als Qualitätsmanagement-Prozesse werden die Vorgaben für die Aufrechterhaltung des Qualitätsmanagements an sich verstanden. Es sind also Vorgaben für das Führen der qualitätssichernden Prozesse. Sie dienen nicht dem operativen Geschehen zur Erbringung der eigentlichen Leistung (Produkte, Dienstleistungen).

Übergeordnete Elemente des Qualitätssicherungssystems beschreiben und definieren die grundlegende Ausrichtung und Kontrollinstrumente des Unternehmens. Zu nennen sind insbesondere die folgenden Vorgaben:

- Firmenleitbild („Mission-Vision-Values“)
- Qualitätsmanagementhandbuch
- Site Master File
- Organigramm
- Risikomanagement
- Management der Datenintegrität
- Management Review
- Life-Cycle Management
- Selbstinspektion
- Festlegung von Leistungskennzahlen (Qualitätssicherung)

Die Führungskultur und das Vorbildverhalten des Führungspersonals sind sinnvollerweise über ein (Firmen-)Leitbild festzulegen. Diese Selbstverpflichtung des Managements und der Geschäftsführung hat eine nicht zu unterschätzende Bedeutung bei der Gesamtausrichtung eines Unternehmens und trägt maßgeblich zusammen mit dem Führungsverhalten zu der Compliance eines Unternehmens bei.

Die folgenden qualitätssichernden Prozesse sind i. d. R. relevant:

- Dokumentenmanagement („Master SOP“)
- Änderungskontrolle

- Abweichungsmanagement
- Corrective and Preventive Action (CAPA)/Maßnahmenmanagement
- Reklamationsmanagement
- Validierung (Prozesse, analytische Methoden)
- Qualifizierung (Räumlichkeiten, Anlagen, Lieferanten, Dienstleister)
- Beschwerden
- Rückrufe
- Schulung und Mitarbeiterqualifizierung

Der Prozesseigner für diese Qualitätsmanagement-Prozesse ist i. d. R. der Leiter der Qualitätssicherung oder der Qualitätseinheit¹⁾, die Sachkundige Person²⁾ oder die Verantwortliche Person nach der EU-GDP-Leitlinie³⁾. Das aber bedeutet, dass die entsprechende Person lediglich die Verantwortung für die Aufrechterhaltung des Systems an sich übernimmt, z. B. des Abweichungsmanagements. Es kann nicht bedeuten, dass die Qualitätssicherung die in den operativen Prozessen (z. B. Wareneingang) auftretenden Abweichungen auch federführend dokumentiert und abarbeitet; dies ist stets die Aufgabe des jeweiligen Prozesseigners. Neigt die Qualitätssicherung dazu, entsprechende Tätigkeiten von den eigentlichen Prozesseignern an sich heranzuziehen, führt dies zu einer Quasi-Entmündigung anderer Beteiligter. Die Qualitätssicherung wird dann zunehmend in die laufenden betrieblichen Abläufe eingreifen und versuchen diese zu steuern. Eine Beschränkung auf qualitätssichernde Tätigkeiten ist dann nicht mehr gegeben. Aus einer Qualitätssicherung wird dann *de facto* eine Qualitätskontrolle der operativen Prozesse. Leider ist der Weg zu einer Überforderung der Qualitätssicherung und Demotivation von Mitarbeitern anderer Bereiche bei einer solchen Konstellation

¹⁾ Leiter der Qualitätssicherung oder der Qualitätseinheit nach EU-GMP Teil I Kapitel 2.5

²⁾ Sachkundige Person nach EU-GMP Teil I Kapitel 2.6

³⁾ Verantwortliche Person nach EU-GDP Kapitel 2.2

■ **Tabelle 1**

Beispiel einer RACI-Matrix (Wareneingang).

Prozess	Verantwortlich (V)	Durchführung (D)	Mitarbeit (M)	Information (I)
Wareneingang	Leiter Herstellung	Leiter Lagerwirtschaft	Mitarbeiter Wareneingang, Staplerfahrer, Mitarbeiter Lager	Qualitätskontrolle

tion nicht mehr weit. Das Eigenverständnis der Qualitätssicherung ist somit entscheidend für den Erfolg einer erfolgreichen Implementierung eines Qualitätssicherungssystems.

Identifikation relevanter rechtlicher Vorgaben/ technischer Standards

Nachdem der Gesamtüberblick über die (geplanten) geschäftlichen Aktivitäten vorliegt und die erforderlichen Qualitätsmanagementprozesse festgelegt sind, ist eine genaue Analyse der einzuhaltenden rechtlichen Grundlagen erforderlich. Diese auf den ersten Blick recht einfach anmutende Übung wird dann komplex, wenn es von der Ebene der Gesetze in die nationalen und/oder EU-Verordnungen, Ausführungsrichtlinien, und die entsprechenden Guidances der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) [10] geht. Der stets aktuelle Stand des EU-Rechtsrahmens ist in der EudraLex-Datenbank [11] zu finden. Nationale Gesetze und Verordnungen sind meist für alle Mitgliedsländer online einsehbar [12].

Die behördlichen Anforderungen sind ebenfalls bereits vor der meist erforderlichen Abnahmeinspektion sorgfältig zu analysieren. Für den deutschen Rechtsraum liegen diese in den öffentlich zugänglichen Verfahrensanweisungen der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) [13] bereit, für die US-FDA-Inspektoren sind die entsprechenden Überwachungsrichtlinien ebenfalls verfügbar [14].

Wertvolle Hinweise bieten auch die GMP Guides und Aide mémoires

der PIC/S⁴⁾ [15]. Insbesondere die Aide mémoires sind für die der PIC/S angehörigen Überwachungsbehörden als geltender technischer Standard anzusehen.

Neben den arzneimittelrechtlichen Vorgaben sind auch die sonstigen Rechtsgebiete zu berücksichtigen (Transfusionsgesetz, Transplantationsgesetz, gewerberechtliche Gesetze, Betäubungsmittelgesetz usw.).

Bei der Planung sind immer auch die Anforderungen und Erwartungshaltungen der Kunden und der zu erwartenden Auditoren zu bedenken.

Um auf dem aktuellen Stand zu bleiben, bietet es sich an, im Rahmen des jährlichen Management Reviews anhand einer entsprechenden Liste zu überprüfen, ob sich bei den für das Unternehmen relevanten (arzneimittelrechtlichen) Regularien Änderungen ergeben haben.

Festlegung der Dokumentenhierarchie

Die Dokumentenhierarchie und die Komplexität des Qualitätssicherungssystems sollte stringent auf die tatsächlichen Anforderungen und die geschäftlichen Aktivitäten abgestimmt sein. Für die Erlangung einer arzneimittelrechtlichen Erlaubnis muss der Umfang der Vorgabedokumente lediglich dem tatsächlichen Geschäftsumfang entsprechen (EU-GMP Teil I Kap. 1.3). Hier gilt das Prinzip „weniger ist mehr“, denn eine

⁴⁾ Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

Ausweitung der Vorgabedokumente ergibt sich sowieso mit der Zeit.

Ein Qualitätshandbuch oder eine ähnliche Dokumentation sollte etabliert werden, welches eine Beschreibung des Qualitätsmanagementsystems einschließlich der Verantwortlichkeiten des Managements beinhaltet (EU-GMP Teil I Kap. 1.7).

Die Erstellung eines Site Master Files (SMF) ist nicht zwingend erforderlich, wird von Herstellern aber i. d. R. erwartet und bietet sich auch für pharmazeutische Unternehmer und Arzneimittelvermittler an, um Behörden und Kunden eine zusammenfassende und standardisierte Firmendarstellung überlassen zu können. Vorgaben zur Gestaltung des SMF finden sich in Teil III des EU-GMP-Leitfadens [16].

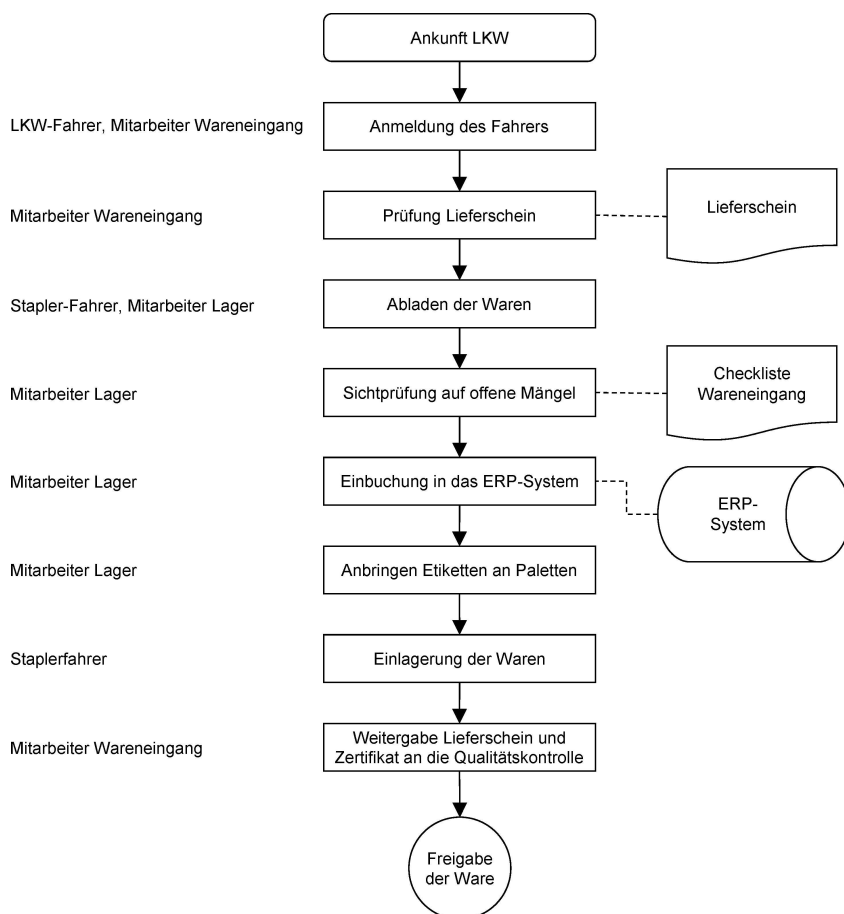
Bezüglich der Vorgabedokumente zur Beschreibung der operativen Prozesse und Qualitätsmanagementprozesse gibt es verschiedene Philosophien. Aus regulatorischer Sicht ist die Erstellung von Standardarbeitsanweisungen (SOPs) ausreichend. Es kann aber, insbesondere bei komplexen oder betriebsstättenübergreifenden Qualitätssicherungssystemen sinnvoll sein, eine dokumentarische Hierarchie aufzubauen, in der *Verfahrensanweisungen* darlegen, was zu regeln ist, und *Arbeitsanweisungen* die Details festlegen. Eine derartige Struktur kann eine Flexibilisierung für Firmen, welche an mehreren Standorten tätig sind, ermöglichen. Dann gelten die Verfahrensanweisungen für alle Standorte, die Arbeitsanweisungen sind lokal gültig und orientieren sich an den in der jeweiligen Verfahrensanweisung vorgegebenen Rahmenbedingungen.

Die Ausgabe von Formblättern sollte stets von der Qualitätssicherung gesteuert und kontrolliert werden [17].

Erstellung der Vorgabedokumente

Die Erstellung der Vorgabedokumente bedeutet für die Prozesseigner

■ **Abbildung 2**



Beispiel für ein Flussdiagramm (hier: Wareneingang).

eine intensive Auseinandersetzung mit den Prozessen, den personellen und organisatorischen Ressourcen und den zu etablierenden Schnittstellen zu anderen Prozessen und Abteilungen. Die Einbeziehung aller Beteiligten ist unabdingbar für die spätere Akzeptanz der Prozesse. Eine besondere Bedeutung kommt den Schnittstellen mit allen Beteiligten und die sorgsame Ausarbeitung der VDMI-Matrix (s. o.) zu.

Für den Gesamtaufbau eines Qualitätssicherungssystems ist es erforderlich, dass eine Person den Überblick behält, die Dokumentationstiefe festlegt und überprüft. Es sollte ein unterschiedlicher Detaillierungsgrad der Vorgabedokumente vermieden werden.

Eine frühzeitige Einbindung der arzneimittelrechtlichen Überwa-

chungsbehörde kann im Einzelfall für die Projektsteuerung sinnvoll sein.

Eine besondere Herausforderung stellt insbesondere bei einem Neuaufbau eines Unternehmens der parallel erfolgende Personalaufbau dar. In diesem Umfeld ist die Einbeziehung von Consultants sinnvoll. Die Federführung sollte aber immer beim Unternehmen selber verbleiben, um die Identifikation der eigenen Mitarbeiter mit dem Unternehmen und den zu etablierenden Prozessen nicht zu untergraben.

Sind alle Vorgabedokumente erstellt, sollte in einem abschließenden gesamtheitlichen Review überprüft werden, ob alle Verantwortlichkeiten klar geregelt und Lücken und Überlappungen sorgsam vermieden wurden.

Implementierungsphase

Die Implementierung der Prozesse und damit der Vorgabedokumente kann sukzessive erfolgen, oder als komplettes Paket zu einem vorab festzulegenden Stichtag. Die aktive Mitarbeit der Personalabteilung, ein effektives und nachhaltiges Schulungssystem sowie die Mitarbeitermotivation sind relevante Erfolgsfaktoren.

Am grünen Tisch geplante Prozesse können sich in dieser Phase als nicht praktikabel oder als zu kompliziert erweisen. Abstimmungen sind in diesem Fall neu vorzunehmen und Vorgabedokumente anzupassen. Hier ist es Aufgabe aller Vorgesetzten und besonders der Prozesseigner entsprechende Anpassungen zu initiieren und engmaschig nachzuverfolgen. Es muss vermieden werden, dass die beschriebenen Prozesse nicht gelebt werden und Mitarbeiter an den Vorgabedokumenten vorbei ihre eigene betriebliche Realität entwickeln. Spätestens die Inspektion durch die Überwachungsbehörde, welche die Funktionstüchtigkeit des Qualitätssicherungssystems betrachtet, wird dies offenlegen. Arbeitet ein Unternehmen nicht entsprechend den eigenen Vorgabedokumenten, ist die Glaubwürdigkeit in Frage gestellt und kann zu einer Versagung (§ 14 Abs. 1 Nr. 6a AMG⁵⁾), der Rücknahme, dem Widerruf oder dem Ruhen einer Erlaubnis (§ 18 AMG) führen.

Laufende Überwachung der Funktionstüchtigkeit des Qualitätssicherungssystems

Die Überwachung der Funktionstüchtigkeit des Qualitätssicherungssystems beruht auf mehreren Säulen:

- Verantwortlichkeit aller Mitarbeiter und Führungskräfte für die Einhaltung des Qualitätssicherungssystems

⁵⁾ Arzneimittelgesetz

- Selbstinspektionen, ggf. Kunden-audits
- Management Review
- Etablierung und Monitoring von Qualitätskennzahlen

Die Einhaltung der Vorgaben des Qualitätssicherungssystems und aller operativen Vorgaben ist essenziell für die Sicherheit, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der hergestellten und vertriebenen Produkte. Eine nicht dokumentierte Abweichung macht auch eine Ursachenanalyse für auftretende Fehler fast unmöglich. Eine tolerierte nicht dokumentierte Abweichung führt ein dokumentiertes Qualitätssicherungssystem *ad absurdum*. Zur Fehlerkultur und Ursachenanalyse menschlicher Fehler sei hier auf die Ausführungen in [18] verwiesen.

Gut geplante und durchgeführte Selbstinspektionen sollten in einem Unternehmen die eigenen Schwachstellen laufend aufzeigen; führt erst das Kundenaudit zum Aufdecken vorhandener Mängel, so ist die eigene Praxis und Effektivität der Selbstinspektionen zu hinterfragen.

Die Bewertung von Qualitätssicherungssystemen durch Management Reviews leitet sich aus den Anforderungen der DIN EN ISO 9001 ab. Demnach muss *„die oberste Leitung ... das Qualitätssicherungssystem der Organisation in geplanten Abständen bewerten, um dessen fortdauernde Eignung, Angemessenheit und Wirksamkeit sowie dessen Angleichung an die strategische Ausrichtung der Organisation sicherzustellen.“* (DIN EN ISO 9001:2015 Kapitel 9.3.1)

Der Gedanke des Management Review ist im EU-GMP-Leitfaden Teil I (Kapitel 1.6) für Hersteller und in den EU-GDP-Leitlinien (Kapitel 1.4) für Großhändler aufgenommen worden. Allen Management Reviews gemeinsam ist die Einbeziehung der Geschäftsführung, und die laufende Überwachung zur Identifizierung (möglicher) Verbesserungen der Produkte, Prozesse und des Qualitätssicherungssystems. Der Management Review allerdings sollte nicht erst die Erhebung des aktuellen Sachstands

der Qualität von Produkten, Prozessen und des Qualitätssicherungssystems triggern; alle notwendigen Informationen sollten systematisch laufend erhoben werden, der Management Review ist als Bericht lediglich eine Konsolidierung der Daten, nebst Schlussfolgerung und Festlegung von Maßnahmen.

Was aber genau sind sinnvolle Leistungskennzahlen der Qualitätssicherung? Die Definition der ICH Q10 Pharmaceutical Quality System [8] gibt hier nur wenig konkrete Hinweise in der Definition der *„Performance indicators: Measurable values used to quantify quality objectives to reflect the performance of an organisation, process or system, also known as “performance metrics” in some regions.“* (ICH Q10)

Letztendlich bleibt es dem Unternehmen selber überlassen, entsprechende Kennzahlen festzulegen. Diese können sich an produkt- und leistungsbezogenen Kennzahlen orientieren wie z. B. Anzahl der Reklamationen, Einhaltung von Lieferterminen oder Ähnliches. Kennzahlen in Bezug auf die Leistungsfähigkeit eines Qualitätssicherungssystems sind schnell gefunden; Anzahl Abweichungen, Anzahl Änderungsanträge, Anzahl der Korrektur- und Präventivmaßnahmen sowie jeweils deren fristgerechte Abarbeitung. Was aber sagen diese Kennzahlen wirklich zur Leistungsfähigkeit eines Qualitätssicherungssystems aus? Und wie können diese Daten wenig aufwendig erhoben und berichtet werden?

Entscheidend ist es, Qualitätskennzahlen so festzulegen, dass eine klare Korrelation zwischen Qualitätskennzahl und erbrachter Leistung (Produktqualität, Produktmenge, Produktkosten, Liefertermine) erkennbar wird. Das bedeutet z. B., dass die Verbesserung (Erhöhung) der Qualitätskennzahl „Anzahl erfolgreich durchgeführter Ursachenanalysen/Gesamtzahl aller Ursachenanalysen“ mit einer Verringerung der nicht freigegebenen Chargen einhergeht. Nur dann machen Qualitäts-

kennzahlen Sinn. Eine sorgsame Analyse und Planung sollte bereits in der Ausgestaltung der entsprechenden Qualitätsmanagementprozesse einfließen. Einen guten Überblick über mögliche Qualitätskennzahlen bietet [19].

Zunehmende Bedeutung gewinnt die zeitgerechte Bereitstellung von Arzneimitteln („public service obligation“). Gesetzliche Initiativen fast aller EU-Länder zur Vermeidung von Liefer- und Versorgungsengpässen erfordern nunmehr auch von der Qualitätssicherung einen Blick auf übergeordnete Zusammenhänge in Bezug auf Herstellung, Prüfung und Vertrieb von Arzneimitteln.

Weitere Anhaltspunkte gibt die US-FDA in ihrem Programm zu Quality Metrics, welches allerdings nur auf produktbezogene Qualitätskennzahlen Bezug nimmt [20].

Diskussion/Zusammenfassung

Der Aufbau normenkonformer Qualitätssicherungssysteme setzt eine intensive Auseinandersetzung der Planer mit den tatsächlichen geplanten Firmenaktivitäten und den relevanten regulatorischen Anforderungen voraus. Er sollte als Projekt mit klaren Phasen geplant werden. Management und Mitarbeiter sind einzubeziehen, um eine hohe Akzeptanz im späteren Betrieb zu erzielen.

Sind diese Voraussetzungen gegeben, wird das Qualitätssicherungssystem auch zur Effizienz eines Unternehmens maßgeblich beitragen. Diese Messung der Effizienz kann über die Definition geeigneter Kennzahlen, welche den Zustand der Qualitätssicherung in einem Unternehmen beschreiben, erreicht werden.

LITERATUR

- [1] Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Her-

- kunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV).
- [2] Leitlinien vom 5. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (2013/C 343/01).
 - [3] Verordnung über den Großhandel und die Arzneimittelvermittlung (Arzneimittelhandelsverordnung – AM-HandelsV).
 - [4] Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders, Draft, European Medicines Agency, GMP/GDP Inspectors Working Group, EMA/457570/2019, 14 January 2020.
 - [5] Jörg Neumann, Optimierung von Qualitätssicherungssystemen (QSS), *Pharm. Ind.* 2012;74(4):540–546.
 - [6] Prinz H. Aufbau, Implementierung und Ausbau eines Qualitätsmanagementsystems in einem pharmazeutischen Unternehmen, Zusammenführung der Qualitätsmanagementsysteme gemäß EG-GMP-Richtlinie, Pharm-BetrV und DIN EN ISO 9001/4. Teil II: Aufbau, Ausbau und Aufrechterhaltung eines Qualitätsmanagementsystems. *Pharm. Ind.* 1999;61(2):111–117.
 - [7] Minas W. Transforming a R&D-oriented start-up into a GMP-compliant biopharmaceutical production organization. *Pharm. Ind.* 2018;80(4):482–492.
 - [8] ICH Q10 Pharmaceutical Quality System, European Medicines Agency EMA/INS/GMP/79818/2011, 31 January 2011
 - [9] ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management, Committee for Medicinal Products for Human Use, EMA/CHMP/ICH/804273/2017, 04 March 2020.
 - [10] EMA; <https://www.ema.europa.eu/en>
 - [11] EudraLex; <https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex.en>.
 - [12] Heads of Medicines Agencies; https://www.hma.eu/nationalcontacts_hum.html
 - [13] Qualitätssicherungshandbuch (QSH), Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten; https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en.
 - [14] Guide to inspections of quality systems. US FDA. August 1999; <https://www.fda.gov/media/76038/download>.
 - [15] PIC/ S; <https://www.picscheme.org/en/publications>.
 - [16] Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File, SANCO/C8/AM/sl/ares(2010)1064603, EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 (Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use).
 - [17] Guideline on Data Integrity. Draft for comments. Working document QAS/19.819, World Health Organization. October 2019.
 - [18] Melzer M. Dem menschlichen Fehler auf der Spur, *Pharm. Ind.* 2018;80(7):924–931.
 - [19] Schäffer J. Qualitätskultur und Qualitätskennzahlen. *Pharm. Ind.* 2019;11(2):1470–1480.
 - [20] Submission of Quality Metrics Data, Guidance for Industry, Draft Guidance, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). November 2016, Pharmaceutical Quality/CMC, Current Good Manufacturing Practices (CGMPs), Revision 1.

Der letzte Zugriff auf alle Links erfolgte am 22.05.2020.

Korrespondenz:

Dr. Martin Melzer
gempex GmbH
Besselstr. 6
68219 Mannheim (Germany)
e-mail: Martin.Melzer@gempex.com

Chefredaktion: Claudius Arndt. Sekretariat: Valentina Krinizki. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49 (0) 75 25 94 00, Fax: +49 (0) 75 25 94 01 80. e-mail: redaktion@ecv.de. www.ecv.de. Herstellung: rdz GmbH / Holzmann Druck GmbH & Co. KG. Alle Rechte vorbehalten.