

Nachhaltigkeit des QMS muss eine erste Priorität des obersten Managements sein

„Inspection Readiness“ – Wege zu einem (un)erreichbaren Ziel

Für Qualitätsmängel in der klinischen Forschung gibt es viele Ursachen. Sie machen die Forschung unkalkulierbar, teuer und bringen mitunter sogar das „Aus“, wenn die Mängel bei einer Inspektion aufgedeckt werden. Dabei sind klare Abläufe, eindeutige Verantwortlichkeit, zeitgerechte Entscheidungsfindung sowie ein formaler und dokumentierter Abschluss von Maßnahmen Garantien, dass Probleme bei der Qualitätssicherung rasch erkannt und effizient gelöst werden können, wie der Autor im Folgenden ausführt.

| Dr. Beat Widler, Widler & Schiemann AG, Zug, Schweiz



[Foto: © Seregam]

Inspektionen: Routine oder Albtraum?

Inspektionen in allen GxP Bereichen sind nunmehr seit Jahren eine Routineangelegenheit oder sollten es wenigstens sein. Die Anforderungen von Behörden und Inspektoren sind wohl bekannt und mit Ausnahme von ärgerlichen Ausnahmen reiten Inspektoren kaum je ihre eigenen „Steckenpferde“. Insgesamt sind die Erwartungen der Inspektoren nachvollziehbar und gut fundiert und entdeckte Mängel würden auch von firmeninternen Auditoren moniert.

Im Zentrum aller Inspektionen steht die Forderung, dass alle Prozesse, Produkte und Entscheidungen des Herstellers die Sicherheit, Rechte und Unversehrtheit des Patienten sowie die Integrität der erfassten Daten sicherstellen. Diese Anforderungen sollten eigentlich keine zu große Herausfor-

derung darstellen, denn diese gehören zur DNA eines jeden Sponsors oder Arzneimittelherstellers. Ein Hersteller, der dies nicht gewährleisten kann, verliert sehr rasch die „License to Operate“, wie es in letzter Zeit mehrfach in der Folge von Inspektionen der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und der europäischen Behörden vorgekommen ist.

Weniger dramatisch aber genauso einschneidend – und bei „Wiederholung“ genau so desaströs – sind die leider doch recht zahlreichen Inspektionen, die „Critical Findings“ zu Tage fördern. Wenn einem Hersteller „Critical Findings“ oder im Falle der FDA ein „Warning Letter“ aufgetischt werden, dann bindet das Ressourcen in großem Umfang und verursacht so bedeutende Kosten, die bei einer vorausschauenden Qualitätsstrategie hätten vermieden werden können. Es gibt zahlreiche un-rühmliche Beispiele, die dies illustrieren,

wie das Beispiel einer Top-5 Pharma Firma, bei der die englische Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) im Rahmen einer Inspektion mehr als 50.000 möglicherweise „vergessene“ Nebenwirkungsmeldungen zu Tage gefördert hat. Wie ist es möglich, dass ein solches Fiasko geschehen kann, wenn die Vorgaben zur Erfassung, Bewertung und Behördenmeldung von möglichen Nebenwirkungsmeldungen kristallklar sind?

Die Wurzel aller Probleme

Nach jahrelanger Arbeit als globaler Leiter der Qualitätssicherung in einer großen Pharmafirma und nun mit Einblick in die Qualitätsprozesse und die Qualitätsphilosophie von Kunden – seien es Biotech Start-ups, mittelständische bis Top 20 Pharmafirmen – ist

der Autor dieses Beitrags zu dem Schluss gelangt, dass das „Inspektionsproblem“ in Tat und Wahrheit ein Managementproblem ist.

Der Autor kennt keinen Vorstand und kein Management-Team, das nicht im Brustton der Überzeugung der Öffentlichkeit verkünden würde, dass „Patienten ihre primäre Priorität“ wären und dass Qualität das Maß aller Dinge sei. Leider sind das oft nicht mehr als billige Lippenbekenntnisse. Denn wenn die Börse ruft – oder man meint, sie rufen zu hören – wird unter dem Banner der Prozessoptimierung saniert oder umorganisiert, was meistens nichts anderes bedeutet als Stellenabbau. Kosteneinsparung, und nicht die Verbesserung der Prozesse ist das Ziel. Dass dabei die Qualität auf der Strecke bleibt, wird in Kauf genommen. Dass solchen Aktionen dann noch beschönigende Namen wie „Operational Excellence“ verpasst werden, verleiht dem Ganzen mehr als eine Note Zynismus.

Eine weitere häufig zu beobachtende Ursache von Qualitätsmängeln ist, dem Einhalten von Zeitvorgaben statt dem Erreichen von Qualitätszielen Vorrang zu geben. Wer kennt nicht die Vorgabe, dass bis zum Tag X ein Studienplan, ein Antrag an die Ethik-Kommission, ein Zulassungsantrag einzureichen oder eine Studiendatenbank zu schließen seien, obwohl den verantwortlichen Team-Mitgliedern bewusst ist, dass es noch Fehler zu beheben gilt. Da aber „von oben“ Druck gemacht wird, den „Plan“ einzuhalten, sind Unzulänglichkeiten eben zu tolerieren bzw. nachträglich auszubessern. Es ist bezeichnend, dass es eher die Regel als die Ausnahme ist, dass eine Prüfplanänderung erfolgt, bevor der erste Patient überhaupt in der Studie eingeschlossen ist [1].

Solange keine echte Qualitätsphilosophie gelebt wird – die Lackmusprobe dafür ist wie immer der Punkt, ob man die notwendigen Ressourcen, sprich Budget und Personal, zur Ver-

fügung stellt –, werden gravierende Qualitätsmängel bzw. „Warning Letters“ oder „Critical Findings“ weiterhin keine Ausnahme sein. Erfahrungen aus anderen Industrien zeigen hingegen, dass mit dem Verfolgen und Umsetzen einer konsequenten Qualitätsphilosophie nicht nur hohe Qualität, sondern auch Kosteneinsparungen erzielt werden.

Als Beispiel sei auf die amerikanische Marine verwiesen, die in mehr als 50 Jahren noch nie einen Reaktorunfall zu verzeichnen hatte [2]. Dieser hervorragende Leistungsausweis ist auf eine konsequente Qualitätspolitik mit dem Fokus auf die Zuverlässigkeit der Prozesse und Systeme zurückzuführen, die, vereinfacht gesagt, auf zwei Prinzipien beruhen:

1. Jede Qualitäts- bzw. Normabweichung muss bezüglich Ursache und Bedeutung untersucht werden; Abweichungen oder „Krücken“ (workarounds) werden nicht toleriert,

ANZEIGE



AMS
Advanced Medical Services



Early Development through to Post Marketing Projects

Accept nothing less than total commitment delivering innovative, reliable and proactive solutions

Our full service pan-European experience is unparalleled:

- Dedicated and globally experienced project teams that stay and deliver throughout your project lifecycle
- Exceptional expertise and contacts with access to design studies and deliver solutions
- Specialist knowledge in early development
- Commitment to deliver your project on time

To discuss more about how **AMS** can meet all your project requirements and budgets please contact
Kathryn.Hutchinson@ams-europe.com
UK: +44 (0) 20 375 11 350
Harald.Wagner@ams-europe.com
EU Headquarters: +49 (0) 621 7 00 95 100

denn ein Prozess ist dann robust, wenn er zu gleichbleibenden Resultaten und gleichbleibender Produktqualität führt. Jede Abweichung ist ein Hinweis darauf, dass man den Prozess nicht voll im Griff hat.

2. Wenn Tests zur Materialprüfung durchgeführt werden, geht es nicht darum, dass der „Test bestanden“ wird, sondern das Testresultat sollte vorausgesagt werden können. Bei einem „traditionellen“ Qualitätsansatz wird typischerweise nur das Verfehlen der Norm, nicht aber deren Übertreffen untersucht. Nicht so bei einem prozessgesteuerten Denken: Das Übertreffen der Anforderungen wird als eine Lücke im Prozess- bzw. Systemverständnis gewertet und muss wie ein nicht bestandener Test auf die Ursache des Versagens hin untersucht werden.

Wie eine Inspektion zum Spaziergang werden kann

Das Qualitätsmanagement ist richtig aufgesetzt, wenn es system- bzw. prozessorientiert ist und wenn qualitätsrelevante Teams ihren Aufgaben entsprechend mit Ressourcen versehen sind. Dann wird auch ohne großen Aufwand in letzter Minute ein Zustand von „Inspection Readiness“ erreicht, der einerseits die „üblichen“ Komponenten eines Qualitätsmanagementsystems (QMS) abdeckt, wie unter anderem Standard Operating Procedures (SOP), Trainingsbelege, Tätigkeitsbeschreibungen (Job Descriptions), GxP Dokumentation. Der aber auch sicherstellt, dass die „großen Baustellen“ wie CAPA Management (Corrective & Preventive Action), lückenlose Prozesse (End-to-End Process) und klare Governance Regeln unter Kontrolle sind. Gerade die erwähnten „Baustellen“ sind oft die Ursache von „Warning Letters“, „Critical Findings“ oder anderen regulatorischen Zwangsmaßnahmen, weil ohne diesbezügliche Vorschriften das Risiko, dass Fehler nicht korrigiert bzw. nicht vermieden wurden, sehr groß ist.

Klare Abläufe, eindeutige Verantwortlichkeit, zeitgerechte Entscheidungsfindung sowie ein formaler und



Jede Qualitäts- bzw. Normabweichung in der klinischen Forschung ist ein Hinweis darauf, dass man den Prozess nicht voll im Griff hat.

dokumentierter Abschluss von Maßnahmen sind Garantien, dass Probleme rasch erkannt und effizient gelöst werden können. Six-Sigma bietet mit der SIPOC-C (Supplier – Input – Prozess – Output – Customer – Controls) eine robuste Methode an, um Prozesse logisch und robust aufzusetzen und zu beschreiben. SIPOC-C zwingt bzw. fördert die Gliederung eines Prozesses in logische Schritte, Verantwortlichkeiten – verantwortlich kann nie ein Team sein, immer ein Individuum – und unterstützt diesen durch die Definition und Anwendung von Qualitätskontrollen (In-Prozess-Kontrollen) bei kritischen Prozessschritten.

Dieser „Inspection Readiness“ Prozess ist nie abgeschlossen, denn unvermeidbare Reorganisationsen, „Mergers & Aquisitions“, Ein- und Auslizenzierungen sowie Ein- und Auslagerung von Prozessen verlangen in der Regel nach einer Überprüfung der Prozesse, Governance und Zuständigkeit.

Fazit

Die Nachhaltigkeit eines QMS muss eine erste Priorität des obersten Managements einer Organisation sein. Die Nachhaltigkeit eines QMS erkennt man an der Tatsache, dass den GxP relevanten Funktionen die notwendigen Ressourcen (Geld und Leute) zur Verfügung gestellt werden. Prozesse und Systeme müssen im Vordergrund stehen; eine noch so detaillierte Dokumentation eines holprigen Systems führt nicht zu Qualität, son-

dern zu Bürokratie. Wenn auch die Governance richtig aufgesetzt wird, d.h. wenn klar ist, wer die Entscheidung trifft, nach welchen nachvollziehbaren Kriterien Entscheidungen getroffen und diese zeitgerecht umgesetzt werden, dann müssen Inspektionen nicht mehr zum gefürchteten Ereignis oder gar zum GAU werden. |

Quellen

[1] Getz, Ken, Director, Sponsored Research Programs, Assistant Professor Tufts CSDD, Tufts University School of Medicine, October 2012.

[2] Spear, Steven, J., 2009. The high-velocity edge. How market leaders leverage operational excellence to beat the competition. Mc Graw Hill, pp.407.

AUTOR



Dr. Beat Widler, promovierter Naturwissenschaftler der ETH-Zürich, ist seit 2012 Managing Partner bei der Widler & Schiemann AG. Davor war er über 25 Jahre bei Roche in der klinischen Forschung und Zulassung tätig und 15 Jahre Leiter bei der globalen GCP & GPvP Qualitätssicherungs-Abteilung.

Kontakt
beat.widler@wsqms.com