

PM QM

Fachzeitschrift für
pharmazeutische Medizin
und Qualitätsmanagement

3



**BIG
DATA**

ZUR SACHE

Open Data-me? Datensouveränität
angesichts von Big Data mit
Relevanz für die medizinische
und pharmazeutische Forschung

BERICHTE + ANALYSEN + MEINUNGEN

Analysis of Nanomaterials in
Products for Human Use

QUALITÄTSMANAGEMENT

Richtlinien für die Gute Praxis
von Arzneimittel-Herstellung,
Lagerung und Transport



DGPharMed

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.



**GERMAN QUALITY MANAGEMENT
ASSOCIATION E.V.**

Bericht von der DGPharMed-Tagung

„Audits & Inspektionen – Inspection Readiness und Faktor Mensch“

Bei Audits und Inspektionen spielt der Faktor Mensch eine nicht zu unterschätzende Rolle und zwar nicht nur direkt in der Stresssituation eines Audits oder einer Inspektion, sondern vor allem auch im Vorfeld. Insofern sollte der Faktor Mensch bei Audits und Inspektionen unbedingt Berücksichtigung finden. Wie man sich gut wappnet und damit Audits und Inspektionen gut übersteht, das erfuhren die Teilnehmer an der DGPharMed-Tagung „Audits & Inspektionen – Inspection Readiness und Faktor Mensch“, die Ende September 2019 in Düsseldorf stattfand.

| Dr. Monika Boos, Vorstandsmitglied der DGPharMed und Ressortverantwortliche für die „PM QM“, BoosConsulting, Weiterstadt



kaum möglich – ist ein „fight“ so- mit vorprogrammiert?

Dazu sprach **Brigitte Lippmann** (Lippmann International) in ihrer Key Note zum Einstieg in die DG-PharMed-Tagung. Sie erläuterte, wie man mit dem besonderen Stress im Zuge einer Audit- oder Inspektionsankündigung umgeht und ein wenig resistenter gegenüber dem Einfluss von Stress wird.

Die Stress-Reaktion hängt viel von unserer Grundeinstellung ab. Sehe ich als Auditee das Audit als Bedrohung oder als Hilfestellung? Welche Einflussnahme-Möglichkeiten meinerseits sehe ich? Verstehe ich mich als Auditor, als jemand der Fehler finden und bestrafen will, oder als Coach, der Verbesserungspotenzial aufdecken möchte? Diese Grundeinstellung ist durchaus beeinflussbar und das „geistige Immunsystem“ kann, ähnlich wie die körperlichen Abwehrkräfte, gestärkt werden. Vorbeugen (hat man alles vorbereitet, durchdacht, sind die entsprechenden Dokumente auffindbar) und Erfahrung (hat man eine schwierige Situation einmal gemeistert, erwächst hieraus meist mehr Mut und Selbstvertrauen für die nächste Herausforderung) spielen hierbei eine zentrale Rolle. Gute Gründe also, den

„Faktor Mensch“ einmal ins Ram- penlicht einer Tagung zu „Audits & Inspektionen“ zu rücken.

Die Anregung von **Brigitte Lippmann**, den Auditor/Inspektor doch vielleicht nicht grundsätzlich als den hungrigen Säbelzahn tiger, sondern vielleicht eher als Partner in einem stetigen Verbesserungsprozess zu sehen (insbesondere, wenn dieser auch einmal die positiven Aspekte und bisherigen Errungenschaften zu betonen weiß) – diesem Gedanken verlieh auch **Anja Leykauf** (Grünenthal GmbH) in ihrem Vortrag zum Faktor Mensch in PV-Audits Ausdruck. Zudem be- tonte sie, dass grundsätzlich der Prozess (und dessen mögliches Ver- besserungspotenzial) und nicht der „Safety Matter Expert“, der Fach- experte, der hierzu Rede und Ant- wort stehen muss, im Fokus eines Audits bzw. einer Inspektion steht.

Nach einem Überblick über Au- dit-Anlässe, eine gute Audit-Vorbe- reitung, Besonderheiten von Re- mote Audits, verschiedene Frage- techniken im Audit und eventuelle sprachliche Barrieren widmete sich Frau Leykauf der bestmöglichen Vorbereitung des Auditees.

Dass neben der fachlichen Kom- petenz auch Freundlichkeit und ge- genseitiger Respekt die beste Basis

Kontrollen machen uns nervös und stressen uns, egal, wie gut vorbereitet wir darauf sind. Aber warum sind manche Menschen mehr und andere weniger gestresst? Stress ist zunächst einmal eine ganz natürliche Reaktion im Sinne von „fight or flight“, die einst für das Überleben essenziell war. Vor einem Audit oder einer Inspektion zu flüchten ist jedoch

für einen reibungslosen Audit-Ab-
lauf sind, sollte eigentlich nicht
besonders hervorgehoben werden
müssen. Anja Leykauf wusste aus
ihrer langjährigen Tätigkeit als Au-
ditorin jedoch auch von anderen
Erfahrungen zu berichten. Dies
mag teilweise dem Umstand ge-
schuldet gewesen sein, dass nicht
der „ideale Auditee“ vom Unter-
nehmen ausgewählt wurde – fach-
liche Expertise und Eloquenz (oder
die Fähigkeit einer strukturierten
Darstellung) gehen nicht immer
Hand in Hand. Übrigens, wenn Fra-
gen eines Auditors oder Inspektors
einmal gar nicht verständlich sind:
Im Zweifel lieber nachfragen, als
falsch antworten. Insgesamt, so
Frau Leykauf, liegt in der (guten)
Zusammenarbeit zwischen Auditor
und Auditee bzw. Inspektor und In-
spektee letztendlich der Schlüssel
zum Erfolg.

Gute Tipps zur Vorbereitungen
sowie zur Vermeidung von Stolper-
fallen hatte **Dr. Renald Hennig**
(Scratch Pharmacovigilance GmbH)
vor allem für die Auditees parat.
Von der ersten Ankündigung eines
Audits bzw. einer Inspektion bis zur
Abarbeitung von Beanstandungen
und der zugehörigen Dokumenta-
tion gilt es, einige Rädchen inner-
halb der eigenen Organisation in
Bewegung zu setzen und auf der
Basis eines strukturierten und
vorab festgelegten Prozesses ef-
fektiv und effizient zu handeln:
Wer muss über ein angekündigtes
Audit oder eine angekündigte
Inspektion informiert werden?
Welche Schnittstellenfunktionen
(Zulassung, Qualitätsmanagement,
Partnerunternehmen u. a.) müssen
in Vorbereitung und Durchführung
eingebunden werden? Sind Stufen-
planbeauftragter und/oder EU
Qualified Person for Pharmacovigi-
lance (EU QPPV) an diesem Tag ver-
fügbar (sollten sie natürlich!)? Wie
schnell kann mein Unternehmen
die Pharmakovigilanz-Stammdoku-
mentation zur Verfügung stellen
und welche Dokumente hat der
Auditor bzw. Inspektor sonst noch
angefordert? Welche Experten für
einen bestimmten Prozess sind die
geeignetsten Interview-Partner für



Brigitte Lippmann (Lippmann International; links) hielt die Key Note Lecture bei der DGPharMed-Tagung, hier neben Florinda Mihaescu, Vorsitzende des DGPharMed-Vorstands.

den Auditor bzw. den Inspektor?
Neben diesen und anderen Tipps
zur Vorbereitung hatte Herr Dr.
Hennig auch noch zahlreiche Rat-
schläge zum Umgang mit der eigen-
en Nervosität in einer Audit-Situ-
ation sowie konkrete Beispiele von
„Inspection Findings“ im Gepäck
und fand damit einen gelungenen
Abschluss für die Pharmakovigi-
lanz-Session.

Den Auftakt zum Themenblock
der Audit und Inspection Readiness
im Bereich GCP (Good Clinical
Practice) machte **Philip Lange
Møller** (GCP-Auditor und ehemali-
ger Inspektor der Danish Medicines
Agency), in dessen Vortrag insbe-
sondere der Trial Master File (TMF)
als das zentrale Dokument einer
GCP-Inspektion im Fokus stand. Die
Ankündigung einer solchen Inspek-
tion beinhaltet üblicherweise u.a.
die Aufforderung, dem Inspektor
alle studienrelevanten Dokumente
zugänglich zu machen. Der TMF

stellt hierbei insofern eine Heraus-
forderung dar, als er studienrele-
vante Dokumente aus verschiede-
nen Abteilungen, z.B. Pharmakovi-
gilanz, Datenmanagement, Statistik,
F&E etc., zusammenführen muss. All
diese Dokumente, einschließlich al-
ler elektronischen Unterlagen (z.B.
E-Mail-Korrespondenz) müssen dem
Inspektor für den direkten Zugriff
zur Verfügung gestellt werden;
ebenso müssen alle Geräte, Soft-
ware usw. für den Zugriff auf die
elektronische Dokumentation vom
inspizierten Unternehmen bereitge-
stellt werden.

Neben weiteren Erläuterungen
zu Verantwortlichkeiten in klini-
schen Prüfungen (z.B. von Prüfer,
Sponsor oder Monitor), der Vorbe-
reitung eines geeigneten Raums für
die Inspektion, der Auswahl und
Vorbereitung von Interview-Part-
nern und einigen routinemäßigen
Meilensteinen einer „Site Inspec-
tion“ in Bezug auf die Einhaltung

relevanter regulatorischer Vorgaben, wies Philip Lange Møller auch nochmals darauf hin, wie sehr eine offene Atmosphäre, aufmerksames Zuhören und Höflichkeit die zwischenmenschliche Ebene einer Inspektion bestimmen. Zusammen mit einer guten Inspektionsvorbereitung, die laut Herrn Møller am besten bereits vor dem Start der eigentlichen Studie beginnt, sollte die Verifizierung, dass die Rekrutierung und Studiendurchführung ethischen Grundätzen folgt und ein Zulassungsantrag auf zuverlässigen Daten basiert, für beide Seiten durchaus erträglich werden.

Unter dem vielsagenden Titel „Ready for Inspection? Wir sind alle nur Menschen!“ fasste **Dr. Uta Wieland** (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – BfArM) ihre Erfahrungen und Tipps aus Sicht einer Bundesoberbehörde zusammen.

Gerade im GCP-Bereich ist die Inspection Readiness (IR) mit ihrem proaktiven Ansatz, bei dem alle Prozesse gut organisiert und gemanagt sowie alle Abläufe einheitlich und konsistent sind, für Frau Dr. Wieland von zentraler Wichtigkeit für das erfolgreiche Bestehen einer Inspektion. Wie eine gute IR-Vorbereitung aussieht und welche Beanstandungen sich bei schlechter IR-Vorbereitung ggf. im Inspektionsbericht wiederfinden können, bestimmte den ersten Teil von Frau Dr. Wielands Vortrag.

Neben der zeitnahen Bereitstellung von angeforderten Dokumenten und der Vorbereitung eines Zugangs zu elektronischen Systemen, sollten im Rahmen der Inspektionsvorbereitung auch das Vorliegen von Nachweisen einer adäquaten Qualifikation und (GCP-)Schulung der Mitarbeiter nochmals überprüft werden.

In Bezug auf die Interviews, die zentraler Bestandteil einer GCP-Inspektion sind, schloss sich Dr. Uta Wieland ihren Vorrednern an und wies ebenfalls darauf hin, die Inspektion nicht als Fehlersuche zu verstehen; sie sei vielmehr dazu gedacht, Prozesse besser zu verstehen und Informationen aus den Doku-

menten zu ergänzen. Ein offenes Gespräch, mag dies die betroffene Person auch zusätzlich stressen, sei hierbei oft sinnvoller als geschlossene Fragen, wobei sprachliche Barrieren, kulturelle Unterschiede sowie die Führungs- und Fehlerkultur eines Unternehmen in der Praxis eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen. Aber auch für das BfArM gilt: Bei unklaren Fragen des Inspektors darf gerne nachgefragt werden.

Frau Dr. Wieland ermunterte die Teilnehmer abschließend dazu, neben internen Audits doch auch einmal eine Mock-Inspektion, quasi einen Probedurchlauf unter realen Bedingungen zur Identifizierung und Behebung von Schwachstellen, durchzuführen – eine Erfahrung, die (quasi als Nebeneffekt) auch das Stress-Level in der echten Inspektion durchaus zu senken vermag.

Dass GCP-Inspektionen durch die Landesbehörden einen etwas anderen Fokus haben als solche durch die Bundesoberbehörden, konnten die Teilnehmer aus dem Vortrag von **Silja du Mont** (Regierungspräsidium Freiburg) lernen. Neben einem gelungenen Kurzüberblick über die gesetzlichen Rahmenbedingungen für Inspektionen der lokalen Überwachungsbehörden sowie der Arbeitsweise der Expertengruppen der ZLG (Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten), die verschiedene Dokumente und Checklisten für die Qualitätssicherung auf Länderebene erarbeitet hat, ging Frau du Mont auch auf Inspektionsarten, auf Auswahlkriterien bei Regelinspektionen sowie auf die Durchführung einer Inspektion ein, gefolgt von zahlreichen Beispielen zur häufigen Findings.

Kontrovers diskutiert wurde der Umgang mit Anforderungen der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde am Beispiel des FDA-Formblatts 1572. Mit der Unterzeichnung des Formblattes willigt der Prüfer ein, verschiedene US-amerikanische Vorschriften einzuhalten, die in der EU bzw. in Deutschland

keine Gültigkeit haben. Problematisch ist dies insofern, als der deutsche Prüfer in der Regel die Vorgaben der in dem Dokument genannten Rechtsvorschriften, für deren Einhaltung er unterschreibt, u.U. überhaupt nicht kennt. Der Prüfer begibt sich somit in eine Zwickmühle, denn bei Unterschieden in den rechtlichen Vorgaben zwischen EU/Deutschland und den USA ist ein korrektes Verhalten nicht mehr möglich. Das Regierungspräsidium Freiburg rät daher, in Analogie zu den entsprechenden Empfehlungen der ZLG, dringend davon ab, das Formblatt 1572 zu unterschreiben.

Warum Arzneimittel etwas Besonderes sind und wie komplex der Regelungsrahmen rund um die Arzneimittelsicherheit (Pharmacovigilance – PV), Qualität (Good Manufacturing Practice – GMP), Wirksamkeit (Good Clinical Practice – GCP), Unbedenklichkeit (Good Laboratory Practices/Toxikologie – GLP/TOX) ist, das machte **Elfriede Maus** (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG) zum Auftakt des Themenblocks Audit und Inspection Readiness im Bereich GMP (Good Manufacturing Practice) nochmals deutlich.

Zahlreiche strategische Tipps für Planung, Durchführung und Kommunikation rund um eine Inspektion, von der ersten Ankündigung bis hin zum Abschlussbericht, folgten. Zu diesen könne auch gehören, die Inspektionspraktiken der Behörde sowie die fachliche Kompetenz und die „Vorlieben“ des Inspektors in Erfahrung zu bringen, um sich gezielter vorbereiten zu können. Welche Anforderungen an geeignete Räume zur Durchführung der Inspektion selbst, aber auch zur Vorbereitung der jeweiligen Fachexperten aus dem inspierten Unternehmen auf ihr Interview und welche Anforderungen an den „Doc Room“ (d.h. die „Schaltzentrale“ hinter den Kulissen zur Verteilung von Fragen der Inspektoren an die Experten und zur Dokumentation aller Dokumente, die vom Inspektor angefragt bzw. ihm vorgelegt wurden)

zu stellen sind, thematisierte Elfriede Maus ebenfalls. Auch Rundgänge des Inspektors – am besten dem Prozessfluss folgend – müssen entsprechend sorgfältig vorbereitet werden.

Und der Faktor Mensch? Dieser spielt natürlich auch in den GMP-Bereich hinein, sodass eine kooperative Atmosphäre des Respekts und der Anerkennung (z. B. was die Rolle und Verantwortlichkeit des Inspektors betrifft) eine positive, professionelle Beziehung zu den Behörden sicherstellt. Zeigen jetzt auch noch das Management des inspeziierten Unternehmens bzw. Vertreter der Geschäftsführung ihr Engagement, indem sie am „Opening Meeting“ und am Abschlussgespräch (bei FDA-Inspektionen z. B. zur Entgegennahme der Beobachtungen, d. h. der „Form 483“) sowie auf Anfrage des Inspektors (z. B. um kritische Sachverhalte zu klären) an der Inspektion teilnehmen, sollte die Kombination aus Planung bzw. Strategie, Ausführung, Kontrolle und Hingabe bzw. Bewusstsein am Ende hoffentlich zum Erfolgsrezept werden.

Was eine GMP-Inspektion mit einem Verkaufsgespräch, z. B. beim Autokauf, gemeinsam hat und welche Rolle die fünf Verkaufsphasen der Profis hierbei spielen, war aus dem Beitrag von **Dr. Jörg Neumann** (Consultant und Coach) zu erfahren.

Eine positive Beziehung zum Inspektor aufzubauen ist hierbei der erste Schritt, z. B. durch Hintergrundrecherchen zum Inspektor selbst und seinen bevorzugten Themen, durch die Unterstützung bei Transport und Hotelsuche, durch die Bereitstellung eines geeigneten und gut ausgerüsteten Meeting-Raums und nicht zuletzt durch die gute Vorbereitung der Mitarbeiter (einschl. wichtigster Do's & Dont's). Ist der Inspektor angekommen, sollte es durch aufmerksames Zuhören, Wahrnehmung des Verhaltens des Inspektors und ggf. Klärung von Unklarheiten gelingen, die Bedürfnisse des Inspektors (des „Kunden“) zu verstehen. Jetzt gilt es, mit einer kurzen aber prägnan-

ten Präsentation das Unternehmen und/oder einzelne Themen (das „Produkt“) zu erklären – am besten mit Fokus aus Sicht eines Inspektors. Wie man der wohl herausforderndsten Phase, der Behandlung von Einwänden des Inspektors (des „Käufers“), am besten begegnet, auch hierzu hatte Herr Dr. Neumann gute Tipps parat. Und sofern man im Zuge der Inspektionsvorbereitung Schwachpunkte seines Systems schon selbst identifiziert hat, hat man bestenfalls das Grundgerüst für eine entsprechende Antwort schon vorbereitet.

Einen Abschluss herbeizuführen stellt die letzte („Verkaufs-“)Phase dar – entweder, indem alle Themen zur Zufriedenheit des Inspektors geklärt sind oder indem die Beobachtung des Inspektors zu Schwachstellen zur Kenntnis genommen worden – innerlich möglicherweise zähneknirschend, aber nach außen immer freundlich. Denn auch Inspektorinnen und Inspektoren sind nur Menschen und kommen ihrem gesetzlichen Auftrag nach.

Den Faktor Mensch bei Audits und Inspektionen beleuchtete im letzten Vortrag des Tages **Dr. Stefan Menzl** (Qserve Group Deutschland GmbH) aus Sicht von Medizinprodukteherstellern. Die komplexen regulatorische Anforderungen an das Qualitätsmanagement sowie das europäische Konformitätsbewertungsverfahren (das ganz wesentlich von der Risiko-Klasse [I, IIa, IIb, III] des jeweiligen Medizinproduktes abhängt) und ggf. die „Quality System Regulations“ (QSR) der US-amerikanischen FDA (21 CFR part 820) führen zu einer Vielzahl an Schnittstellen. Als Audit-Grundlagen dienen branchen- und produktspezifische Normen sowie gesetzliche Vorgaben, wobei diese je nach Schwerpunkt Systemaudits, Prozessaudits, Produktaudits oder Lieferantenaudits, unangekündigte Audits und/oder interne Audits sein können. Eine gute inhaltliche Vorbereitung, die auch die Dokumentationen zur Einhaltung der entsprechenden Normen und der selbst definierten Prozesse umfasst, erscheint angesichts dieser Komple-

xität fast schon Herausforderung genug.

Fallstricke, und damit kam Herr Dr. Menzel zum Einfluss des menschlichen Faktors, ergeben sich aber zusätzlich z. B. durch verschiedene Fragetechniken eines Auditors, die u. a. direkte Fragen, Suggestivfragen, hypothetische Fragen, offene Fragen und/oder Konfrontationsfragen umfassen können. In Bezug auf ganz allgemeine Regeln für die Beantwortung von Fragen bei Inspektionen sowie Dingen, die man einem Auditor/Inspektor niemals sagen sollte (auch wenn man sie gerne einmal loswerden würde), hatte Herr Dr. Menzel daher auch zahlreiche Beispiele mitgebracht, die dem einen oder anderen Tagungsteilnehmer ein Schmunzeln ins Gesicht zauberten.

Wer sich über die Tagung hinaus noch weiter mit dem „Faktor Mensch“ beschäftigen möchte, kann dies mit den Tipps von Brigitte Lippmann zur Stärkung des gedanklichen Immunsystems – unserer Resilienz oder Widerstandskraft – tun, die im Anschluss an die Tagung als Handout zur Verfügung gestellt wurden und auch auf die vier Faktoren eingehen, die Einfluss auf unsere gedankliche Widerstandsfähigkeit haben. Wie widerstandsfähig man selbst gegenüber Stress-Situationen ist, lässt sich anhand eines entsprechenden Fragebogens vorab ermitteln. Nächstes Mal, wenn sich die Tagungsteilnehmer auf ein Audit oder eine Inspektion vorbereiten (bzw. nächstes Mal, wenn etwas unvorhergesehenes passiert), werden sie somit hoffentlich ihr gestärktes „gedankliches Immunsystem“ nutzen können, um der Angelegenheit positiver zu begegnen und weniger negativen Stress für sich selbst (und ihre Umgebung) zu generieren. |

AUTORIN

Angaben zur Autorin **Dr. Monika Boos** sind in diesem Heft auf Seite 142 hinterlegt.