

Qualitätskennzahlen – Was fordert zukünftig die FDA? Welchen Nutzen haben sie schon heute für die Unternehmen?



von Dr. Sabine Paris

Im Juli 2015 hat die U.S. FDA den Entwurf der Guidance for Industry „Request for Quality Metrics“¹ veröffentlicht. Damit hat die FDA das Thema Qualitätskennzahlen als erste Behörde benannt und will in Zukunft Daten von den pharmazeutischen Unternehmen erheben.

Während der diesjährigen GMP-BERATER Tage diskutierten am 28.10.2016 in einem von sechs GMP-Dialogen die Teilnehmer mit den Experten Claudia Pachl, ValTex GmbH, und GMP-Inspektor Dr. Rainer Gnibl, Regierung von Oberbayern, über die Pläne der FDA, die derzeitigen EU-Regeln, und insbesondere über die Bedeutung der Kennzahlen für die Firmen selbst.

Für alle, die nicht live dabei sein konnten, fassen wir heute die wichtigsten Ergebnisse zusammen.

Welche Daten fordert die FDA zukünftig?

Rainer Gnibl führte mit einem Impulsvortrag in das Thema Qualitätskennzahlen ein. Er stellte die Daten vor, die gemäß dem derzeitigen Entwurf der Guidance zukünftig der FDA pro Herstellungsstätte zu übermitteln sein werden. Das sind im Einzelnen:

- Anzahl der produzierten Chargen
- Anzahl der zurückgewiesenen Chargen (wegen Nichteinhaltung der Spezifikation)
- Anzahl der OOS-Ergebnisse (einschließlich Stabilitätstestung)
- Anzahl der Chargenfreigabe- und Stabilitätsprüfungen
- Anzahl der als ungültig erklärten Ergebnisse außerhalb der Spezifikation (OOS) für Chargenfreigabe- und Stabilitätsprüfungen (Laborfehler)
- Anzahl der Beanstandungen der Produktqualität
- Anzahl der zum Vertrieb freigegebenen Chargen
- Anzahl der Annual Product Reviews (APRs) bzw. Product Quality Reviews (PQRs)
- Anzahl der zum Fälligkeitstermin abgeschlossenen/offenen APRs bzw. PQRs

¹ Request for Quality Metrics, Guidance for Industry, Draft Guidance, July 2015, U.S. FDA, CDER, CBER

Aus diesen Zahlen will die FDA dann die folgenden Qualitätskennzahlen berechnen:

- Lot Acceptance Rate
- Product Quality Complaint Rate
- Invalidated Out-of-Specification (OOS) Rate
- APR or PQR on Time Rate (*Hinweis: Diese Kennzahl ist im soeben veröffentlichten überarbeiteten Guidance-Entwurf (s.u.) nicht mehr enthalten.*)

“Die Daten sind in den Europäischen Betrieben schon jetzt vorhanden. Neu ist nur, dass sie zukünftig der FDA übermittelt werden müssen“, erläuterte Rainer Gnibl.

Wie sind die Regelungen in der EU?

Der EU-GMP-Leitfaden enthält noch keine mit den US-amerikanischen Plänen vergleichbare Forderung zu Qualitätskennzahlen, und es ist bislang auch keine in Planung. „Kennzahlen sind an sich nichts Neues. Im Rahmen des Pharmazeutischen Qualitätssystems (PQS) wird auch heute schon die Zusammenstellung und Bewertung von bestimmten Qualitätsdaten erwartet“, so Rainer Gnibl. Als Beispiele nannte er:

- Management Review (Kapitel 1.6)
- EU-PQR (Kapitel 1.10 und 1.11)
- Ongoing Process Verification (inkl. Process Capability-/Performance) (Annex 15, Kapitel 5.28 - 5.32)
- Register (Freigabe-Register) (Richtlinie 2001/83/EG, Art. 51)
- Complaint Management System (Kapitel 8)
- CAPA-System (inkl. CAPA-Reviews) (Kapitel 1.4.xiv)
- Change Management System (Abweichungen, Änderungen, OOS) (Kapitel 1.4)

Diese Kennzahlen werden auch von den GMP-Inspektoren der Überwachungsbehörden in den Inspektionen nachgefragt. Von den zukünftigen FDA-Regelungen sind Betriebe mit Sitz in der EU nur betroffen, wenn sie für den amerikanischen Markt produzieren.

Die FDA plant, die Qualitätskennzahlen auch für die Festlegung von Inspektionsintervallen zu nutzen. Die Europäischen Behörden verwenden dafür seit längerem ein Quality-Risk-Management-Tool aus der Compilation of Community Procedures (CoCP)², mit dem Compliance Faktoren berechnet werden.

Welche Kennzahlen helfen mir selbst?

In der Diskussion wurde schnell klar: Qualitätskennzahlen sind für die Unternehmen selbst von unschätzbarem Wert zur Verbesserung der Qualität. Die Experten plädierten für einen maßvollen Umgang mit Qualitätskennzahlen: Es gehe nicht darum, alle möglichen Parameter als Kennzahlen zu definieren und Datenfriedhöfe zu generieren. Qualitätsrelevante Parameter müssen vielmehr firmenintern definiert und ernsthaft abgearbeitet werden (Ursachenanalyse).

Für Rainer Gnibl sind insbesondere Qualitätsmängel, Abweichungen und Beschwerden (von außen) qualitätsrelevant. „Voraussetzung für die Festlegung der wirklich relevanten Kennzahlen ist ein solides Prozessverständnis. Nur so kann man sich auch verbessern“, betonte Claudia Pachtl.

² A Model for Risk Based Planning for Inspections of Pharmaceutical Manufacturers, EMA/572454/2014, Compilation of Community Procedures, EMA/572454/2014 Rev 17

Müssen die Kennzahlen tiefer gehen? Welche Festlegungen sind wichtig?

„Einzelne Zahlen sagen zumeist nicht viel aus. Wichtig ist es, die Daten und ihre Entwicklung über einen längeren Zeitraum zu betrachten. Stichwort: Trending“, so Claudia Pachl, „Dann muss ich Ursachenforschung betreiben. Kenne ich die Kausalitäten hinter einer Zahl? Warum hat sie sich verändert?“

„Wichtig ist auch, Kennzahlen nicht zu isoliert zu betrachten. Die Festlegung der Ebenen kann relevant sein. So ist es z.B. sehr sinnvoll, die qualitätsrelevanten Beschwerden zu allen Produkte eines Lohnherstellers, die auf derselben Linie produziert worden sind, zu analysieren. So können auch systematische Fehler entdeckt werden“, riet Rainer Gnihl.

In der angeregten Diskussion wurde deutlich, dass auch die Klassifizierung von Abweichungen und Beschwerden eine Rolle spielt. Auf keinen Fall können schwerwiegendere Abweichungen nur als „minor“ klassifiziert werden!

Ebenso ist eine eindeutige Definition der Kennzahlen von Bedeutung. Was verstehe ich unter einer Abweichung?

Wie steht es um die Vergleichbarkeit von Betriebsstätten anhand der Kennzahlen?

Die FDA will anhand der Qualitätskennzahlen u.a. auch die Betriebsstätten vergleichen. „In großen Firmen passiert genau dies derzeit schon. Um tatsächlich Vergleiche ziehen zu können, muss klar sein, ob überhaupt die gleiche Datenbasis vorliegt. Wie sind die Daten erhoben worden? Was wird mit ihnen gemacht?“, so Claudia Pachl.

Rainer Gnihl verwies auf den EU-GMP-Leitfaden: „Gemäß Kapitel 1 des Leitfadens muss nur die betriebspezifische Funktionsfähigkeit nachgewiesen werden. Das QS-System muss eigenständig in der jeweiligen Betriebsstätte funktionieren – und nicht nur im Firmenverbund, wie oft von der globalen QA-Unit bevorzugt.“

Fazit des GMP-Dialogs

Auch wenn die Guideline der FDA noch im Entwurf vorliegt und die Europäischen Behörden in naher Zukunft keine vergleichbare Regelung planen, wurde deutlich, dass die Erhebung und Bewertung von Qualitätskennzahlen für die Hersteller extrem wichtig sind:

- Qualitätskennzahlen sind nicht neu.
- Jeder Hersteller sollte sie haben und nutzen zur Verbesserung der Qualität.
- Eine gelebte Qualitätspolitik/-kultur (von oben nach unten) ist essentiell für eine sinnvolle Erhebung und Aufarbeitung der Kennzahlen.

Hinweis der Redaktion:

Nach den GMP-BERTATER Tagen, am 23. November 2016 hat die FDA einen überarbeiteten Entwurf ihrer Guidance veröffentlicht: [Submission of Quality Metrics Data, Guidance for Industry, Draft Guidance, November 2016, U.S. FDA, CDER, CBER.](#)

[Näheres zum neuen Entwurf lesen Sie in unseren GMP-News.](#)

Autorin:

Dr. Sabine Paris

Maas & Peither AG – GMP-Verlag

<http://www.gmp-verlag.de>