

LOGFILE Leitartikel 23/2021

## Umfrage unter Sachkundigen Personen zur Chargenfreigabe vom Homeoffice aus

von Dr. Ulrich Kissel und David Cockburn

Die soziale Distanzierung stellte die Sachkundige Person (Qualified Person, QP) in den ersten Tagen der COVID-19-Pandemie vor eine interessante Frage: Ist es zulässig bzw. auch in der Praxis möglich, Chargen für die Freigabe zu zertifizieren, während man von zu Hause aus arbeitet? Die European Qualified Persons Association (EQPA) hat ihre Mitglieder gebeten, ihr Wissen zu teilen, und dieser Artikel fasst die Ergebnisse zusammen.

### Einleitung

Im März 2020 befragte die EQPA ihre Mitglieder zum Thema der Chargenzertifizierung, die von einer Sachkundigen Person (QP) durchgeführt wird, während sie nicht physisch am Standort des Herstellers anwesend ist ("Remote QP Certification", "QP-Fernzertifizierung"). Innerhalb der Europäischen Union (EU)/des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) wird das Thema national unterschiedlich ausgelegt. Die EQPA wollte die Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern besser verstehen und erfahren, wie sich QPs in solchen Fällen verhalten.

Die Umfrage wurde gestartet, kurz nachdem die britische Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) im Februar 2020 in ihrem Inspektionsblog Hinweise zum Thema veröffentlicht hatte. Zu dieser Zeit breitete sich die COVID-19-Pandemie rasch in ganz Europa aus, und die Gesundheitsbehörden förderten, wo immer möglich, im Homeoffice zu arbeiten, um unnötige Kontakte zu vermeiden.

### Umfrage und Ergebnisse

Die Umfrage, bei der mehr als 300 QPs geantwortet haben, ergab ein interessantes Muster von unterschiedlichen Ansätzen. Wie zu erwarten war, spiegelten die Antworten die angenommenen Erwartungen der jeweiligen nationalen Behörden und/oder das Verständnis des nationalen Rechts wider. QPs, die dort tätig sind, wo die "QP-Fernzertifizierung" allgemein akzeptiert ist, konnten die in der Umfrage gestellten Fragen deutlich besser beantworten als diejenigen, die glaubten, dass ihr nationales Recht dies nicht zulassen würde.

Die EQPA ist der Ansicht, dass weder der EU-Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis (GMP) noch die Richtlinien 2001/8(2)3/EG die physische Anwesenheit der QP am Herstellungsort während der Zertifizierung vorschreiben. In mehreren Mitgliedsstaaten wird jedoch eine solche physische Anwesenheit erzwungen, entweder eindeutig durch nationales Recht oder weniger eindeutig durch die Auslegung des Rechts durch nationale Behörden. Ein Argument für die physische Anwesenheit der QP vor Ort ist, dass die Verantwortlichkeiten der QP nur durch ein hohes Maß an kontinuierlicher

Interaktion mit dem Herstellungsbetrieb vollständig erfüllt werden können. Ein weiteres bekanntes Argument ist, dass die QP-Zertifizierung als integraler GMP-Aspekt nur in den in der Herstellungs-/Importerlaubnis aufgeführten Räumlichkeiten durchgeführt werden kann.

Die EQPA war daran interessiert, ob sich die Regeln angesichts einer Pandemie ändern könnten. Sie wusste nicht, wie viele QPs bereits die Freiheit hatten, die Fernzertifizierung durchzuführen. Diesbezüglich ergab die Umfrage eine gleichmäßige Verteilung, wobei fast 50 % der QPs zu Beginn der COVID-19-Pandemie wussten, dass die QP-Fernzertifizierung in ihrem Gebiet keine Option sein würde.

Die QPs wurden gefragt, ob sie offizielle Informationen ihrer nationalen Behörden über die QP-Fernzertifizierung unter bestimmten Umständen kennen. Es wurde deutlich, dass der kürzlich veröffentlichte Blog-Artikel der MHRA den QP mit Sitz in Großbritannien weithin bekannt war. Andererseits hatte fast keine andere QP Kenntnis von einer vergleichbaren Information ihrer nationalen Behörde; wobei zu berücksichtigen ist, dass von ihnen erwartet wird, dass sie sich aktiv über Entwicklungen auf dem Laufenden halten, die ihre Funktion betreffen. In einigen Ländern mag das Gesetz bezüglich der QP-Fernzertifizierung eindeutig sein. Am Beispiel Deutschlands wurde jedoch allgemein angenommen, dass eine Fernzertifizierung nicht erlaubt ist, aber keine deutsche QP konnte einen öffentlichen Hinweis darauf nennen.

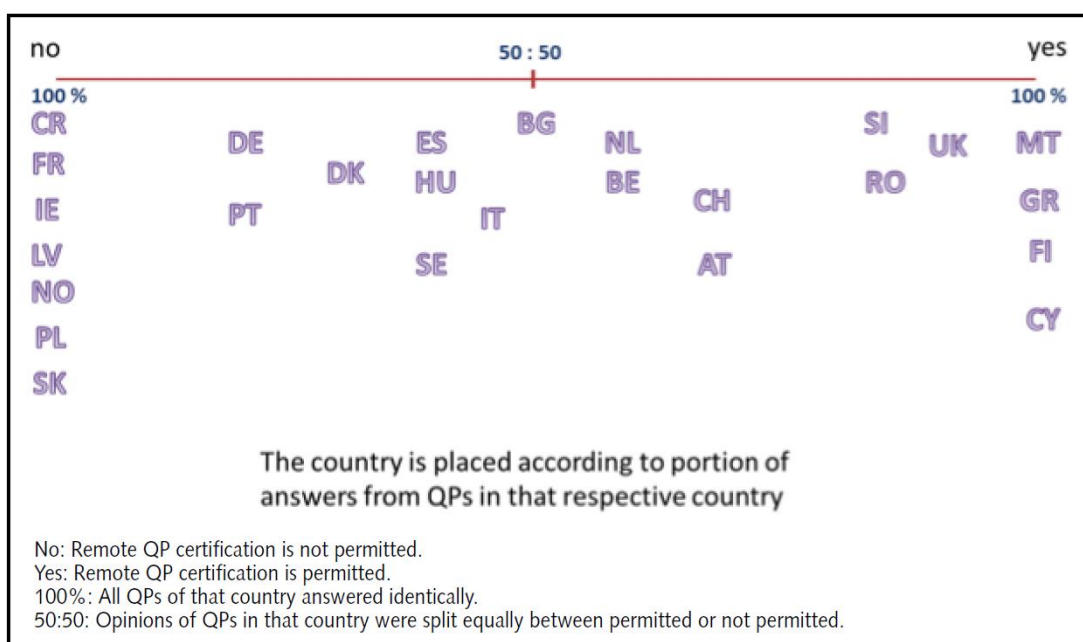


Abbildung 1 Kenntnis der QPs über die Akzeptanz bzw. Einschränkungen der QP-Fernzertifizierung in ihrem Land

Abbildung 1 zeigt die Kenntnis der QPs über die Akzeptanz bzw. die Einschränkungen der QP-Fernzertifizierung in ihrem Land. In der Grafik antworteten die QPs in den Ländern, die ganz links und ganz rechts aufgeführt sind, alle identisch, was zeigt, dass in diesen Ländern alle QPs die lokalen Erwartungen verstanden haben. In den Ländern, die sich zwischen dem linken und dem rechten Rand befinden, antworteten die QPs uneinheitlich. Die mangelnde Kenntnis der geltenden Regeln verdeutlicht die unzureichende Aufklärung und Kommunikation durch die betreffenden nationalen Behörden, die verbessert werden muss.

Etwa 30 % der QPs, die auf die Umfrage geantwortet haben, haben Erfahrungen mit der QP-Fernzertifizierung gemacht.

Bevor wir jedoch auf die weiteren Details eingehen, untersuchen wir zunächst zwei Schlüsselfragen.

1. Welche Sicherheitsvorkehrungen gibt es in Bezug auf die Informationsübermittlung, um sicherzustellen, dass keine Charge vor der QP-Zertifizierung in den verkaufsfähigen Bestand überführt werden kann?
2. Wie wird die Zertifizierung im Register dokumentiert?

In Bezug auf die erste Frage übertragen einige QPs Papierdokumente zwischen dem Standort und dem Standort der QP. Ungefähr zwei Drittel der QPs haben über das Internet Zugang zu den Kernsystemen des Unternehmens, was ihnen ermöglicht, die Zertifizierung direkt zu dokumentieren und die Chargen in den verkaufsfähigen Bestand zu übertragen. Ein Drittel der QP nutzt E-Mail mit Anhängen oder Scans zur Übermittlung der Chargenzertifizierung, so dass andere die Charge in den verkaufsfähigen Bestand überführen können. Die Verwendung von E-Mail für GMP-relevante Kommunikation wirft Fragen zur Sicherheit, Datenintegrität und Einhaltung des Annex 11 zum EU-GMP-Leitfaden auf. Zu diesem speziellen Punkt zeigt die Umfrage überraschenderweise, dass nur 75 % der Teilnehmer Bedenken hinsichtlich der sicheren Kommunikation der QP-Zertifizierung äußerten.

In Bezug auf das Chargenregister verlangen nur 35 % derjenigen, die eine QP-Fernzertifizierung durchführen, eine Klärung ihres Standorts. Dies könnte eine häufige Fehlinterpretation widerspiegeln, dass "QP-Zertifizierung" "die Überführung in den verkaufsfähigen Bestand" oder "die Ausstellung eines Chargenzertifikats" ist. Nach dem Annex 16 des EU-GMP-Leitfadens ist die Definition der Zertifizierung jedoch die Unterschrift der QP im Chargenregister. Es ist daher schwer nachvollziehbar, wie eine Zertifizierung durchgeführt werden kann, ohne dass Klarheit über den Standort und die Eigentümerschaft des Chargenregisters besteht. Eine andere Frage jedoch, speziell zum Ausfüllen des Chargenregisters, ergab, dass 75 % der QP zustimmten, dass eine Klärung erforderlich ist.

Die QPs wurden gefragt, ob sie die Auswirkungen der COVID-19-Krise als ausreichende Rechtfertigung betrachten, um bei ihren nationalen Behörden für eine QP-Fernzertifizierung zu plädieren. Die Antworten wurden vor der gemeinsamen Mitteilung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), der Europäischen Kommission und der Heads of Medicines Agencies (HMA) vom 10. April 2020 gesammelt, in der alle Mitgliedsstaaten aufgefordert wurden, die QP-Fernzertifizierung während der COVID-19-Krise zuzulassen und zu bestätigen, dass das EU-Recht dies nicht ausschließt. Interessanterweise gingen zum Zeitpunkt der Umfrage viele QPs nicht davon aus, dass die QP-Fernzertifizierung eine rechtlich vertretbare Position darstellt. Ein Punkt, den die EQPA aus der Umfrage mitnimmt, ist, dass dies die mangelnde Bereitschaft widerspiegeln kann, eine QP-Fernzertifizierung aus verschiedenen Gründen durchzuführen. Wenn man bedenkt, dass die Hälfte der QPs in der Umfrage der Ansicht war, dass die QP-Fernzertifizierung in ihren Ländern unterstützt wird, wären 40 % von ihnen nicht bereit, dies zu tun, selbst unter den Auswirkungen der COVID-19-Pandemie.

Die Umfrage sollte Aufschluss darüber geben, ob bei der Einführung der QP-Fernzertifizierung ein Abweichungsmanagement oder eine Änderungskontrolle eingesetzt werden würde. Etwa 60 % der Antworten gaben an, dass ein Abweichungsmanagement und/oder eine Änderungskontrolle eingesetzt wird. Leider erlaubte das Umfragedesign der EQPA keine Rückschlüsse darauf, ob nur eines oder beide Systeme eingesetzt werden. In der Regel würden Abweichungen unerwartete Situationen dokumentieren und die Änderungskontrolle würde für geplante Änderungen eingesetzt. Zweifelsohne favorisieren die Autoren in diesem Fall Letzteres.

Interessanterweise erwarten nur 72 % der QPs eine Aktualisierung der Elemente des

pharmazeutischen Qualitätssystemen und der Standardarbeitsanweisungen (SOPs) als Voraussetzung für eine QP-Fernzertifizierung. Dies könnte dadurch beeinflusst worden sein, dass in vielen Fällen bereits vor der COVID-19-Pandemie ein System etabliert war. Nach den Erfahrungen der Autoren ist ein Wechsel von der Vor-Ort-Zertifizierung zur Fernzertifizierung eine signifikante und komplexe Änderung, die eine gründliche Analyse und Beschreibung in SOPs erfordert. Die Durchführung dieser Änderung ohne entsprechende Prozessanalyse birgt erhebliche Risiken und wird nicht empfohlen.

Im oben erwähnten MHRA-Blog wurden mindestens 15 Arten von Daten genannt, auf die die QP Zugriff haben sollte, was die Komplexität eines angemessenen Systems zur Fernzertifizierung von QPs verdeutlicht. In einer der Fragen der Umfrage wurden die QPs speziell gefragt, welche dieser 15 Elemente sie als wesentlich erachteten. Nur die folgenden vier der 15 Elemente wurden von mehr als 90 % der QPs tatsächlich als wesentlich angesehen.

- Chargenprotokolle
- Testergebnisse der Qualitätskontrolle
- Relevante Abweichungen
- OOS-Berichte

Der Zugang zu relevanten Teilen des Zulassungsdossiers und der damit verbundenen Änderungen wurde von weniger als 80 % der QPs als notwendig erachtet. Mit anderen Worten, bis zu 20 % der QPs sahen sich in der Lage, Chargen zu zertifizieren, ohne mindestens eines dieser Elemente zur Hand oder über das Internet zugänglich zu haben. Der Zugang zu den übrigen neun Elementen wurde von bis zu 50 % der QPs als nicht wesentlich für die Zertifizierung angesehen. Für dieses Ergebnis mag es gute Gründe geben, aber es zeigt möglicherweise Raum für Harmonisierung und Verbesserung auf. Von allen QPs wird erwartet, dass sie ihre Zertifizierungsverfahren kontinuierlich auf Lücken und verbesserungsbedürftige Bereiche überprüfen. Es ist schwer zu argumentieren, dass eine QP-Fernzertifizierung nicht auf der gleichen Informationstiefe beruhen sollte wie eine Zertifizierung, die vor Ort durchgeführt wird.

Zum Zeitpunkt der Umfrage befand sich die COVID-19-Krise noch in einer frühen Phase. Nichtsdestotrotz hatten die meisten QPs einige Auswirkungen auf ihren Betrieb erfahren. Etwa 75 % waren mit der Anwendung zusätzlicher Hygienevorkehrungen und Personalüberwachungsmaßnahmen beschäftigt und mehr als 50 % hatten bereits die Umsetzung zusätzlicher Desinfektionsschritte, erzwungene Änderungen der Produktionsschichten, soziale Distanzierung und Homeoffice erlebt. Da die Krise nach der Umfrage weiter anhielt, wären diese Zahlen wahrscheinlich noch gestiegen.

Zum Zeitpunkt der Umfrage stellten etwa 40 % der QPs einige COVID-19-bedingte Probleme in der Lieferkette fest, und 60 % erlebten Änderungen im Betrieb, die schnell umgesetzt werden mussten. Einige Arzneimittelengpässe könnten durch unerwartete Nachfrage ausgelöst worden sein, aber es scheint, dass sich die pharmazeutischen Lieferketten zum Zeitpunkt der Umfrage nach den berichteten Erfahrungen der QPs überwiegend als robust erwiesen hatten.

## Zusammenfassung und Fazit

Die Umfrage ergab, dass die QP-Fernzertifizierung, obwohl sie nach dem EU-GMP-Leitfaden möglich ist, oft nicht durch nationale Gesetze oder durch die Auslegung einiger Inspektorate unterstützt wird. QPs in vielen Mitgliedsstaaten wissen nicht, wo sie Antworten auf ihre Fragen zum Thema finden

können. Folglich waren die Antworten auf die Umfrage gemischt. Wir sehen, dass die nationalen Behörden es oft versäumt haben, ihre Ansichten zu diesem Thema öffentlich zu machen. QPs ohne praktische Erfahrung mit Fernzertifizierung sind nicht immer davon überzeugt, dass dies in ihrem nationalen Umfeld möglich ist oder sein könnte.

Die Umstände, die sich aus der COVID-19-Krise ergaben, hatten zum Zeitpunkt der Befragung nicht alle QPs davon überzeugt, eine QP-Fernzertifizierung in Betracht zu ziehen. Dies muss im Hinblick auf die oben erwähnte Veröffentlichung der EU-Behörden im April 2020, die den Einsatz der QP-Fernzertifizierung während der COVID-19-Krise unterstützt, weiter geprüft werden. Die EQPA unterstützt die Möglichkeit der Fernzertifizierung durch QPs sehr, sofern die entsprechenden Bedingungen erfüllt sind. Bei der Prüfung der zu erfüllenden Bedingungen, wie sie im Blog der MHRA-Inspektion diskutiert werden, kommt die EQPA zu dem Schluss, dass die QP-Fernzertifizierung komplex und ohne erhebliche Vorbereitung schwer umzusetzen ist. Es wäre eine besondere Herausforderung für eine QP, die neu in einer Organisation ist oder mit einem bestimmten Produkt nicht vertraut ist.

QPs müssen Erfahrung vor Ort haben und sollten ihre Produkte und die jeweiligen Herstellungsprozesse kennen. Sie könnten dann leichter zu einer Fernzertifizierung übergehen, unterstützt durch hochintegrierte IT-Systeme, die einen freien Zugang zu allen relevanten Daten gewährleisten. In einigen Fällen kann der Austausch von Dokumentationen in Papierform weiterhin erforderlich sein. Es sollte besonders darauf geachtet werden, dass die Zertifizierungsentscheidung, der Standort des Chargenregisters und die Sicherheitsvorkehrungen, die sicherstellen, dass nur zertifizierte Chargen in den verkaufsfähigen Bestand überführt werden können, konform kommuniziert werden. Für QPs, die erst kürzlich in ihre Rolle berufen wurden oder mit einem neuen Produkt konfrontiert sind, ist eine Fernzertifizierung der QP möglicherweise nicht angemessen.

Die Zuverlässigkeit oder Qualität der QP-Zertifizierung sollte nicht durch die Art der Durchführung, d. h. per Fernzugriff oder vor Ort, beeinflusst werden. Die Daten, die für die Fernzertifizierung verfügbar sein müssen, sollten sehr stark angeglichen werden. Im MHRA-Blog und im Annex 16 des EU-GMP-Leitfadens werden 15 bzw. 21 Bereiche aufgeführt. In der Praxis zeigt die Umfrage, dass die QPs nicht alle Daten aus den aufgelisteten Bereichen für jede Chargenzertifizierung als obligatorisch ansehen. Die Streuung der Antworten in dieser Hinsicht scheint signifikant zu sein, so dass neben weiteren Erfahrungen auch Schulungen sowie Diskussionen sowohl innerhalb der QP-Gemeinschaft als auch mit den Behörden erforderlich sind, um die Ansätze besser aufeinander abzustimmen. Aus den Antworten auf die Umfrage geht hervor, dass einige QPs ein zu hohes Risiko für die Einhaltung der Vorschriften eingehen und ihre Verfahren im Hinblick auf eine Verbesserung überprüfen sollten.

Abschließend schien es kein Muster in den Umfrageantworten in Bezug auf die Größe der Organisation, in der die QP tätig ist, zu geben.

***Dieser Artikel wurde im englischen Original zuerst im GMP Journal der ECA Foundation veröffentlicht, zu der die EQPA gehört. Er basiert auf einer Umfrage unter EQPA-Mitgliedern. Eine umfassendere Zusammenfassung der Umfrageergebnisse erhielten die EQPA-Mitgliedern auch mit dem GMP-Newsletter der EQPA***

Autoren

**Dr. Ulrich Kissel**

Geschäftsführer der Kissel Pharma Consulting GmbH, Chairman der EQPA

**David Cockburn**

Vormals Head of the Manufacturing and Quality Compliance Service bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), Mitglied des EQPA-Boards

## GMP Review

Auszug aus GMP Review



Der Artikel „Umfrage unter Sachkundigen Personen zur Chargenfreigabe vom Homeoffice aus“ ist ein aus dem Englischen übersetzter Text, der bereits in einer der letzten Ausgaben des GMP-Magazins gmp review veröffentlicht worden ist. gmp review erscheint vierteljährlich in englischer Sprache und wird redaktionell zusammengestellt von einem Expertenteam mit Expertise in allen Aspekten der pharmazeutischen Herstellung und Qualitätskontrolle.

gmp review bietet tiefgehende Analysen von internationalen Regularien für die Herstellung von Arzneimitteln.

gmp review hält seine Leser auf dem neuesten Stand bezüglich Verordnungen, Richtlinien und Leitlinien von FDA, EU, CPMP und ICH. Sie bekommen Analysen und Kommentierungen hinsichtlich der Auswirkungen auf Ihre Firma. Die trockene, rechtliche Materie wird verständlich aufbereitet. So ist gmp review auch

der perfekte Begleiter zum GMP-BERATER bzw. zum GMP Compliance Adviser.

Für alle, die im GMP-Bereich tätig sind, präsentiert gmp review dringend benötigte Informationen und Analysen in einem praktischen, vierteljährlichen Format. gmp review-Abonnenten erhalten zusätzlich gmp review news, einen monatlichen Newsservice, der Sie stets auf den Laufenden hält über die neuesten Entwicklungen im GMP-Bereich.

Weitere Informationen zu gmp review finden Sie auch auf der Website von Euromed Communications.

[> Mehr Informationen und Bestellung](#)

Verpassen Sie nicht die aktuellsten News und Artikel:



[Melden Sie sich hier für unseren kostenlosen Newsletter](#)

[LOGFILE an!](#)