

Positionspapier der German QP Association zur „QP-Qualifikation“

1 Vorwort / Zielsetzung

1.1 Einführung

Die **German Qualified Persons Association (GQPA)** hat es sich u.a. zur Aufgabe gemacht, die Diskussion über die Anforderungen an die Qualifizierung von Qualified Persons/Sachkundigen Personen nach § 14 AMG zu begleiten und mit eigenen Vorschlägen zu gestalten. Im folgenden Text werden im Rahmen der Anglisierung der Fachsprache die Begriffe „Sachkundige Person“ nach AMG und „Qualified Person“ gemäß „Directive 2001/83 EC“ (QP) synonym verwendet.

Ausgangspunkt ist die Überlegung, dass in dieser Fachgruppe sowohl der erforderliche theoretische Sachverstand als auch die notwendige praktische Erfahrung vorhanden sind, um hierzu fundierte Aussagen treffen zu können.

In der GQPA finden sich sowohl Vertreter aus pharmazeutischen Konzernen als auch aus mittelgroßen und kleineren Firmen, selbständige „Contract QPs“ sowie ehemalige Aufsichtsbeamte.

Somit liegt ein breiter Erfahrungsschatz über die derzeitigen Gegebenheiten und Unzulänglichkeiten (z.B. derzeit keine Einheitlichkeit bei der Anerkennung von QPs durch die verschiedenen zuständigen Behörden) vor, die bereits seit einiger Zeit die Diskussion über die Anforderungen an die Qualifikation einer QP angestoßen haben.

In einer Arbeitsgruppe der GQPA wurde erörtert, wie sich die GQPA aktiv in diese Diskussion einbringen kann. Im Folgenden wird der Vorschlag der Arbeitsgruppe vorgelegt, der von den Mitgliedern der GQPA gesichtet, ergänzt, korrigiert und genehmigt wurde.

1.2 Zielsetzung

Folgende Ziele stehen bei den nachstehenden Ausführungen im Vordergrund:

- **Sicherstellung der Arzneimittelsicherheit;** Fokus auf den Patienten durch Erweiterung der Ausbildungsstandards;
- **Definition eines „Minimum“ als Basisqualifikation** („Essentials“) neben der gesetzlichen Anforderung, Präzisierung der gesetzlichen Anforderung;
- **Definition von Weiterbildungs-/Vertiefungsanforderungen** („Add-Ons“); ein Vorschlag für Fortbildung und Weiterbildung;
- **Objektivierung des Berufsbildes der QP;** Schaffung von Sicherheit sowohl für Firmen als auch für angehende QPs hinsichtlich der Akzeptanz bei zuständigen Behörden;
- **Verbesserung der Wahrnehmung der QP** in Unternehmen und Öffentlichkeit.

2 IST-Situation

2.1 Gesetzliche Anforderungen

Die gesetzlichen Anforderungen an die Qualifikation als QP sind die Approbation als Apotheker (AMG § 15,1.1) oder das Zeugnis über eine nach abgeschlossenem Hochschulstudium der Pharmazie, der Chemie, der Biologie, der Human- oder der Veterinärmedizin abgelegte Prüfung (AMG § 15,1.2) in Verbindung mit § 15,2 sowie eine mindestens zweijährige praktische Tätigkeit auf dem Gebiet der qualitativen und quantitativen Analyse sowie sonstiger Qualitätsprüfungen von Arzneimitteln (AMG § 15,1).

Daneben sind für die Bereiche Sera, Blutzubereitungen, Impfstoffe, Allergene, Testsera und Testallergene in § 15,3 sowie für Arzneimittel für neuartige Therapien, xenogene Arzneimittel, Gewebesubereitungen, Arzneimittel zur In-Vivo-Diagnostik mittels Markergenen, radioaktive Arzneimittel und Wirkstoffe in § 15,3a separate Anforderungen definiert. Weitere besondere Anforderungen gelten für Tierimpfstoffe. Diese sind in der Tierimpfstoff-VO beschrieben.

2.2 Betriebliche Praxis

Die Ausbildung zur QP ist derzeit heterogen, in manchen Firmen gut, in anderen suboptimal strukturiert. Die gesetzlich vorgeschriebene Anforderung deckt nicht die Herstellung ab, obwohl das AMG in §19 verlangt: „Die sachkundige Person nach § 14 ist dafür **verantwortlich**, dass **jede Charge** des Arzneimittels **entsprechend den Vorschriften** über den Verkehr mit Arzneimitteln **hergestellt** und geprüft wurde“. Ebenso wenig sind Bereiche wie Qualitätssicherung oder auch generelles Management erfasst.

Die Tätigkeit der QP ist naturgemäß unterschiedlich; sie variiert von der nur mit Freigaben und Führung des Registers befassten „Spezialfunktion“ bis zum „Generalisten/Makromanager“ mit breiter Akzeptanz im gesamten Unternehmen.

Zu beachten ist auch die besondere Situation von „Contract QPs“, die sich wiederum speziellen Herausforderungen stellen müssen.

2.3 Betriebliche Situation

Generell kann festgestellt werden, dass in der deutschen pharmazeutischen Industrie ein Mangel an QPs besteht. Außerdem scheinen Unsicherheiten hinsichtlich der Akzeptanz bei Aufsichtsbehörden zu bestehen, bzw. die Aufsichtsbehörden schätzen die Eignung unterschiedlich ein je nach Bundesland.

Die Attraktivität des Berufsbildes der QP ist immer dann wenig ausgeprägt, wenn vor allem junge und wenig erfahrene Kolleginnen und Kollegen die Position innehaben und im Firmen-Umfeld erfahrene Kollegen z.B. in der Herstellung, Qualitätskontrolle oder Zulassung tätig sind. Der Herausforderung gegenüber erfahrenen Führungskräften in den operativen Bereichen eine standfeste Position einzunehmen, ihnen gegenüber als „Qualitäts-Botschafter“ aufzutreten, etablierte Prozesse und Systeme in Frage zu stellen und auch gegen Widerstand Änderungen an Prozessen und

Systemen einzufordern und durchzusetzen, wollen und können sich QPs, die nicht solide ausgebildet sind und einen unzureichenden Überblick über die qualitätsprägenden Prozesse erlangt haben, nicht stellen.

Insofern besteht auch die Gefahr, dass einst entschlossene „Jung-QPs“ desillusioniert werden, sich aus der Tätigkeit zurückziehen und zusätzlich dem Berufsbild der QPs einen unnötig negativen Anstrich geben.

3 SOLL-Situation (=Vorschlag der GQPA)

Die GQPA stellt hiermit folgende Punkte zur Diskussion:

3.1 Grundsätzliche Bemerkungen

Im folgenden Vorschlag zur Qualifikation der QP wird unterschieden zwischen der Basisqualifikation („Essentials“), die innerhalb der mindestens zweijährigen praktischen Tätigkeit (siehe § 15.1 AMG) erreichbar sein sollte und die eine Grundvoraussetzung zur allgemeinen QP-Tätigkeit ist, und den Zusatzqualifikationen („Add-Ons“), die bei Spezialisierungen und einer vertieften praktischen Tätigkeit erworben werden sollen.

Die für die Anerkennung der Sachkunde erforderliche praktische Tätigkeit sollte die bisher im AMG festgelegte Zeit von zwei Jahren nicht überschreiten.

Wenn in dem Vorschlag der GQPA Präzisierungen zu den „Essentials“ gefordert werden, so sollten diese innerhalb der zweijährigen praktischen Tätigkeit abgedeckt werden.

Die „Vertiefungen“ („Add-Ons“) sollten nach Anerkennung der Sachkunde erfolgen können und wären ohnehin je nach Arbeitsstätte mit unterschiedlichen Schwerpunkten zu sehen.

3.2 Basisqualifikation („Essentials“)

3.2.1 Gesetzliche Anforderungen (=Präzisierung der Anforderungen)

- AMG § 15,1, § 15,2 oder § 15, 3 oder § 15,3a;
- TierImpfStV § 5;
- Richtlinie 2003/94/EG - Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate – Artikel 7;
- Richtlinie 91/412/EWG – Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel – Artikel 7;
- Richtlinie 2001/20/EG – Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln – Artikel 13;
- Richtlinie 2001/82/EG – Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel – Titel IV – Herstellung und Einfuhr – Artikel 44-57;
- Richtlinie 2001/83/EG – Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel – Artikel 49 Abs. 2.3;
- Eudralex Volume 4 – Good Manufacturing Practices;
 - o Annex 13 – Manufacture of Investigational Medicinal Products;

- Annex 16 – Certification by a Qualified Person and Batch Release.

3.2.2 Empfehlung der GQPA hinsichtlich der Basisqualifikation

Neben der Tätigkeit auf dem Gebiet der qualitativen und quantitativen Analyse sowie sonstiger Qualitätsprüfungen von Arzneimitteln sollten während der zweijährigen Tätigkeit gem. § 15, 1 AMG auch Kenntnisse folgender Themen vermittelt werden:

- **Im Bereich Qualitätsprüfungen von Arzneimitteln (= QC):**
 - Produkt- und Verfahrenkenntnisse (§16 AMWHV);**
 - Stabilitätsprüfung** (Annual / ICH);
 - Abweichungen:** Aufgabenteilung bei Abweichungen, Systeme zur Verwaltung von Abweichungen, „Root-Cause-Investigation“;
 - OOE-/OOT-/OOS-Bearbeitung;**
 - Mikrobiologie;**
- **Im Bereich QA-System und grundsätzliches GMP-Verständnis:**
 - Dokumente** (Erstellen, Prüfen, Genehmigen von SOPs);
 - Batch Record Review/BRR;**
 - Abweichungen** (Fehleranalyse, Risikobewertung, CAPAs, Aufgabenteilung bei Abweichungen, Systeme zur Verwaltung von Abweichungen, „Root-Cause-Investigation“);
 - Reklamationen, Rückgaben, Rückrufe;**
 - Change Management;**
 - AQR/PQR;**
 - Regularien**, allgemeines Verständnis, Überblick und Interpretation (insbesondere AMG, AMWHV, Annex 16);
 - Audits** (Vorbereitung, Teilnahme an internen und externen Audits als Co-Auditor, Teilnahme an Behörden-Inspektionen);
 - Grundlagen im Risikomanagement;**
 - Grundlagen der Arzneimittel-Zulassung;**
 - Grundlagen der Pharmakovigilanz;**
- **Im Bereich Herstellung:**
 - Wirkstoffe:** Quellen, Import-Verbringung, Analyse, Freigabe, „QP Declarations“, Stellungnahmen auf Anfrage von Länderbehörden;
 - Produkte:** Produktkenntnis, Herstellungsverfahren (§16 AMWHV), Umgang mit Abweichungen, Prüfung und Genehmigung des Herstellprotokolls, Verantwortlichkeiten innerhalb der Herstellung, Change Management;
 - Qualifizierung:** Ausgangsstoffe, Personal, „Equipment“, Räume, Standzeiten, Lagerung, Lieferanten, Dienstleister;
 - Validierung:** Prozesse (inkl. Transport), Anlagen, Methoden (Zeitpunkt, Umfang, Art der Dokumente);
 - Verfahren:** Erstellung und Inhalt von Herstellenweisungen;
 - Dokumentation:** Masterprotokoll, BRR, Lagerung;
 - Verpackung:** Primärpackmittel (Typen, Vor- und Nachteile), Sekundärverpackung, Lagerung;
- **Übergreifende rechtliche Aspekte und Sachverhalte:**

GQPA – Positionspapier zum Thema „QP-Qualifikation“,

Aufgabenstellungen und Verantwortlichkeiten des Pharmazeutischen Unternehmers, der QP, der QP für Pharmakovigilanz (QPPV), GMP „Key Personnel“, GMP-Leitfaden mit Anhängen, AMWHV;

- **Grundlagen im Bereich Pharmazeutische Technologie / Formulierung;**
- **Grundlagen im Bereich Pharmakologie / Fachkenntnisse der produzierten Produkte** (z.B. für Risikobewertungen);
- **Grundlagen im Bereich IT (LIMS, MES, Dokumentationssysteme, Automatisierung).**

3.2.3 Generelle Qualifikationen / Merkmale

- Management Skills;
- Soft Skills wie bspw. Sozialkompetenz;
- Fokussierung;
- Priorisierung und Strukturierung in kritischen Situationen;
- Flexibilität;
- Fähigkeit, Entscheidungen zu treffen und Standpunkte zu vertreten;
- Potentiell gute Durchsetzungsfähigkeit.

3.3 Vertiefungen (= „Add-Ons“)

Nach Meinung der GQPA sind auch die folgenden Kenntnisse für die Tätigkeit als QP von hoher Wichtigkeit und sollten daher im Rahmen der **laufenden Weiterbildung** erworben werden (=Add-Ons“; in Abhängigkeit des Aufgabenfeldes während der praktischen Tätigkeit (s.o.) oder danach). Dabei sind die jeweils relevanten Teilbereiche zu unterscheiden, z. B. Tätigkeit in aseptischer Abfüllung oder Verpackung.

Die als „Add-Ons“ zu fordernden Kenntnisse sind im Folgenden aufgeführt:

- **Praktische Erfahrung** in der Herstellung, als Einarbeitung in die spezielle Produktverantwortlichkeit;
- **Kontinuierliche Erweiterung der Sachkenntnis** zum speziellen Produkt;
- **Herstellung**
 - Begehung der Prozesskette der Produkte, die die QP freigibt, bei „NBE's“, Blut, „Vaccines“, „ATMPs“ etc. (Produkte, für die Abs. 3 und 3a des § 15 AMG zutreffend sind) bis zur Rückverfolgung des Ursprungs der (Wirk-)Stoffe;
 - Auditing: Qualifizierung als Auditor (Co-/ Lead-) bei Lieferanten- & Dienstleister-Audits, internen Audits, Inspektionen durch D-, EU-, FDA-Inspektoren, Inspektions-Stress-Training;
 - Produkttransfer, Methodentransfer, PQR, Darreichungsformen;
 - Entwicklung neuer Produkte: Dokumentation, technische Systeme, Logistik, GDP;
- **QA-System**
 - Vertiefung zu speziellen Themen;
 - Auditing: Hauptauditor, Beteiligung/Begleitung internationaler Inspektionen;
 - Verantwortungsabgrenzungsverträge, Quality Technical Agreements;
- **Zulassung**

GQPA – Positionspapier zum Thema „QP-Qualifikation“,

- EMA, CP, National – diverse Länder-Anforderungen, CMC-Teil der Zulassungsdokumentation;
- Direkter verantwortlicher Kontakt zu und Zusammenarbeit mit Behörden;
- **Sonstiges**
 - Finanzielle Aspekte und Zusammenhänge;
 - „Drug Safety“, Pharmakovigilanz;
 - Erfahrungen, mindestens aber Grundinformationen über Sonderfälle, wie „IMP´s“ (vorklinische und klinische Entwicklung, Verantwortlichkeiten, Studiendesign), Lohnherstellung, Re-/Parallelimporte/Parallelvertrieb;
- **Management Skills, Sozialkompetenz, Soft Skills**
 - Projektarbeit/Projektleitung;
 - Präsentationstechniken;
 - Angemessen die eigene Meinung vertreten;
 - Rasch komplexe Sachverhalte beurteilen;
 - Sachverhalte evaluieren;
 - Entscheidungen durchsetzen im größeren Rahmen;
 - Kommunikationsschulung.

4 Abschließend

Ein gut geführtes Qualitäts-Management-System verpflichtet die QP zu der Überprüfung ihrer delegierten Aufgaben und Verantwortlichkeiten. Die QP muss sicherstellen, dass diese Aufgaben zufriedenstellend erfüllt werden.

Eine praxisgerechte Qualifizierung, die dem komplexen Aufgabengebiet gerecht wird, dient letztendlich allen, insbesondere sowohl den Patienten als auch den Firmen in dem Sinne, dass die Qualified Person langfristig abgewogene Entscheidungen treffen kann.

Die Unterzeichner der Arbeitsgruppe „QP-Qualifikation“ der GQPA:

Uwe-Peter Dammann
Dr. Christian Enge
Alessandro Giunta
Dr. Tillmann Lindenblatt
Dr. Wolfgang Loh
Dr. Karsten Lohse
Dr. Claudio Lorck
Dr. Bernd Müller
Dr. Gabriele Oleschko
Dr. Rolf Ratke
Helga Reinmuth
Brigitte Sommer
Dr. Karsten Ulbrich
Dr. Jörg Wilms