

Remote-Freigabe von Arzneimittelchargen

Quo vadis Pharmastandort Deutschland?

Autoren: Dr. Rolf Ratke, German Qualified Person Association | Dr. Frank Stieneker, German Qualified Person Association | Prof. Dr. Martin Wesch, WESCH & Buchenroth | Omar Safadi, ThermoFisher Scientific | Avin Daoud, ThermoFisher Scientific | Filip Mergner, ThermoFisher Scientific | Christoph Blümer, CordenPharma | Dr. Susanne Roeb, APOSAN

Korrespondenz: Dr. Rolf Ratke | German QP Association, Heinrich-Böll-Str. 27, 55268 Nieder-Olm | rolf.ratke@outlook.com

Zusammenfassung

Muss die sachkundige Person nach § 14 AMG (Sachkundige Person, Qualified Person, QP) bei der Entscheidung über die Freigabe einer Arzneimittelcharge im Betrieb des Inhabers der Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis physisch vor Ort anwesend sein? Ergäbe sich daraus ein Gewinn für die Arzneimittelsicherheit? Oder gibt es andere Gründe, warum eine QP in diesem Betrieb anwesend sein muss – unabhängig von ihrer Anwesenheit bei der Entscheidung über die Freigabe? Während der Corona-Pandemie wurden die Freigaben von Arzneimittelchargen aus der Ferne (remote) durchgeführt. In anderen europäischen Ländern werden solche Remote-Freigaben auch nach der Pandemie erlaubt. Dadurch ergeben sich Wettbewerbsnachteile für pharmazeutische Unternehmen, die in Deutschland ansässig sind. Ob diese zur Arzneimittelsicherheit und -qualität in Kauf zu nehmen sind, beleuchtet der nachfolgende Beitrag.

Keywords

Qualified Person | Remote-Freigabe | Wettbewerbsnachteil | GMP | EMA

1. Status quo aus Sicht der Sachkundigen Personen

1.1. Unterschiedliches Akzeptanzbild

Als Remote- bzw. Fern-Freigabe wird die Chargenfreigabe bezeichnet, bei der die Sachkundige Person nicht physisch am Ort der Herstellerlaubnis anwesend, sondern z. B. per Virtual Private Network (VPN) mit dem Unternehmensnetzwerk verbunden ist.

Das Thema gewinnt u. a. durch die fortschreitende Einführung vollelektronischer Batch Recording und Labordaten-Systeme an Bedeutung, da die Sachkundige Person in solchen Umgebungen auch bei Vor-Ort-Freigabe kaum oder gar nicht mehr auf Basis von physischen Papierunterlagen die Entscheidung über die Chargenverwendung trifft.

Eine Umfrage unter den Mitgliedern der European Qualified Person Association (EQPA) ergab ein höchst unterschiedliches Bild zur Remote-Freigabe von Arzneimittelchargen: Dabei wurden erhebliche Unterschiede in der Akzeptanz der Remote-Chargenfreigabe zwischen den zuständigen Aufsichtsbehörden in Deutschland und anderen europäischen Ländern festgestellt.

1.2 Grundsätzliche Haltung der EMA

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) erlaubt eine Remote-Freigabe von Arzneimittelchargen, um den Arzneimittelherstellern eine effizientere, flexiblere und damit auch wettbewerbsfähigere Organisation der Betriebsabläufe zu ermöglichen. Sie überlässt es jedoch den nationalen Behörden, die Bedingungen dafür festzulegen.

1.3 Unterschiedliche behördliche Anforderungen in Deutschland

In Deutschland werden derzeit unterschiedliche behördliche Anforderungen an die Remote-Freigabe von Chargen gestellt. Diese sind aufgrund der Zuständigkeit der Bundesländer für den Gesundheitsschutz nicht von einem Land auf das andere übertragbar.

Aufgrund der fortschreitenden Digitalisierung und Globalisierung bei gleichzeitig erheblich komplexer gewordenen Herstellungsketten haben pharmazeutische Unternehmer und Hersteller in Deutschland bereits 2025 einen merklichen Wettbewerbsnachteil innerhalb der EU, da Auftraggeber den deutschen Ansatz häufig nicht nachvollziehen können.

1.4 Wettbewerbsnachteile

Insbesondere bei Investigational Medicinal Products (IMPs) und personalisierter Medizin – beides signifikant wachsende Sektoren – sind in der betrieblichen Praxis bereits Abwanderungen von Auftraggebern deutscher Lohnhersteller (Contract Manufacturing Organizations, CMOs) zu beobachten. Das führt z. B. zur Verlagerung von Tätigkeiten in die Niederlande, wo deutlich flexiblere Regelungen den informationstechnologischen Fortschritt widerspiegeln, aber auch in andere EU-Staaten.

Davon betroffen sind auch moderne und an Bedeutung gewinnende Arzneimittel wie Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs), deren Freigabe eine sehr spezielle und eher seltene Qualifikation der Sachkundigen Person erfordert und die bevorzugt in kleinen Chargengrößen gefertigt werden. Diese Entwicklung führt real zu einer Schwächung des Industriestandortes Deutschland und letztlich auch zu einem Verlust hoch qualifizierter Arbeitsplätze mit einem Schwerpunkt bei kleinen und mittleren Unternehmen.

1.5 Ausweichbewegungen

Während viele europäische Länder bereits praktikable Lösungen umgesetzt haben, fehlt in Deutschland eine einheitliche transparente Regelung im Geiste der von der EMA formulierten Rahmenbedingungen. Diese Diskrepanz führt dazu, dass Deutschland als Produktionsstandort an Attraktivität verliert. Unternehmen wählen zunehmend Standorte in Ländern, die flexiblere, modernere und effizientere Freigabeverfahren ermöglichen. Im Fall eher spezieller, zukunfts-trächtiger Arzneimittelklassen werden dadurch konkret Kosten eingespart, ohne dass ein Verlust an Sicherheit für die Patienten zu erwarten wäre.

Im internationalen Ausland erscheint Deutschland als kompliziert und uneinheitlich bei gleichzeitig als willkürlich bewerteten Behördenanweisungen, da diese zwischen den Bundesländern unterschiedlich ausfallen können.

Besonders bei innovativen Arzneimitteln, die einer raschen Freigabe bedürfen, kann eine flexiblere Freigabemöglichkeit sogar den Patienten dienen und im Extremfall Leben retten. Für die gewissenhafte Wahrnehmung der Aufgaben der QP nicht zwingend erforderliche Fahrten zu Hersteller-Standorten können reduziert werden. Dies hat positive Effekte auf die Umwelt und auf die flexiblere Verfügbarkeit von Sachkundigen Personen – insbesondere bei kleineren Unternehmen, die z. T. auch freiberufliche QPs unter Vertrag nehmen müssen.

1.6 Anzustrebende einheitliche Regelung

Diese ungünstige Entwicklung läuft jedoch den Absichten sämtlicher politischer Parteien im Hinblick auf die Stärkung des Wirtschafts- und speziell des Pharmastandortes Deutschland zuwider. Darum sollte die Politik für Klarheit sorgen. Mit einer deutschlandweiten Akzeptanz der Remote-Freigabe von Chargen könnten politische Bestrebungen zum Ausbau der Digitalisierung und zum Abbau von Bürokratie

praktisch umgesetzt werden. Gleichzeitig würde damit ein wesentlicher Beitrag zur Sicherung und Stärkung der pharmazeutischen Industrie und damit des Wirtschaftsstandorts Deutschland geleistet.

2. Position der EMA

2.1 Handlungsrahmen

Das Fragen- und Antwort-Dokument (Q&A) der EMA zum Thema „remote batch certification/confirmation by the qualified person“ [1] formuliert den Handlungsrahmen für Remote-Freigaben wie folgt:

„Remote batch certification/batch confirmation could be allowed if accepted by the national competent authority where the authorised site is located. Some competent authorities may have specific requirements regarding the implementation of remote batch certification/batch confirmation on a routine basis. Manufacturers and QPs should ensure that they comply with any applicable local requirements. In order to determine which requirements apply, manufacturers should consult with their national competent authority.“

2.2 Voraussetzungen für die Remote-Freigabe

Folgende Bedingungen sollten einer regelmäßigen Remote-Freigabe zugrunde liegen:

- Grundvoraussetzung ist, dass die Remote-Freigabe der EU-Gesetzgebung und dem EU-GMP-Leitfaden entspricht.
- Die Remote-Freigabe sollte in allen Fällen innerhalb der EU (bzw. den Ländern der Einheitlichen Europäischen Akte, EEA) stattfinden.
- Die QP ist verpflichtet, ihr Wissen über das Produkt, den Herstellungsprozess und das pharmazeutische Qualitätssystem aufrecht zu erhalten. QPs müssen sicherstellen, dass ihr fortwährendes Vertrauen in das anwendbare pharmazeutische Qualitätssystem gut begründet ist. Dafür muss die Zeit, welche die QP im autorisierten Betrieb verbringt, im Hinblick auf die dort bestehenden Risiken der (Herstellungs-)Prozesse angemessen sein.
- Wenn QPs regelmäßig mit Remote-Freigaben beschäftigt werden, muss dies im pharmazeutischen System beschrieben und kontrolliert werden und es müssen detaillierte betriebsbezogene Arbeitsbeschreibungen vorliegen. In EU- Mitgliedstaaten, in denen QPs im Auftrag tätig werden dürfen, muss die technische Vereinbarung zwischen dem Erlaubnisinhaber und der Sachkundigen Person Regelungen zur Remote-Freigabe und zu den einzelnen Umständen, unter welchen die QP im Betrieb anwesend sein muss, enthalten.
- Die QP muss Zugang zu allen für die Chargenfreigaben gem. Annex 16 zum EU-GMP-Leitfaden relevanten Daten und IT-Systemen haben, wenn sie die Entscheidung über die Chargenfreigabe trifft. Die QP sollte physisch im her-

stellenden Betrieb anwesend sein, wenn dort spezielle Fragen oder Fälle vorliegen, die auf elektronischem Wege nicht befriedigend geklärt oder gelöst werden können.

- Der Inhaber der Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis sollte die erforderlichen technischen Einrichtungen bereit halten, um der QP zu ermöglichen, ihre Aufgaben remote durchzuführen. Das umfasst z. B. die Ausrüstung und den Zugang zu Softwareanwendungen zur elektronischen Freigabe/Zertifizierung und dem Chargenregister. IT-Systeme, die für die Remote-Freigabe genutzt werden, müssen die Anforderungen von Annex 11 des EU-GMP-Leitfadens erfüllen.
- Jede Tätigkeit, welche die QP aus der Ferne ausführt, muss von den Überwachungsbehörden im Betrieb, für den die Freigabe erfolgt, bei einer Inspektion überprüft werden können. Der Inhaber der Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis ist dafür verantwortlich, zu garantieren, dass
 - a) allein die QP Zugang zu den Funktionen der Chargenfreigabe und des Freigaberegisters hat,
 - b) die übertragenen Daten (Datenverarbeitung) vollständig und unverändert sind und
 - c) ein geeignetes System für die elektronische Signatur verwendet wird. Der Inhaber der Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis sollte während einer Inspektion in der Lage sein nachzuweisen, wie oft die QP im Betrieb ist und sich aktiv an der Überwachung des Qualitätssystems beteiligt. Die QPs müssen in der Lage sein nachzuweisen, dass sie ihre weiteren Pflichten in Übereinstimmung mit dem Annex 16 erfüllen.
- Die Übereinstimmung mit den obenstehenden Punkten sollte verifiziert werden, z. B. als Teil der Selbstinspektions-Programme im autorisierten Herstellungsbetrieb, für den die QP die Chargenfreigabe durchführt.

3. Aktuelle Situation in anderen Staaten Europas

In mehreren Staaten Europas wurden Konzepte und Vorgaben entwickelt, um die derzeitige Situation der Sachkundigen Person an die aktuellen informationstechnologischen Möglichkeiten anzupassen. In diesem Zuge wurden auch Anforderungen und Bedingungen für die Remote-Freigabe definiert sowie der Umfang der physischen Anwesenheitspflicht der QP festgelegt. Im Folgenden sollen einige dieser Konzepte beispielhaft vorgestellt werden.

3.1 EU – Dänemark

Die dänische Arzneimittelbehörde (Danish Medicines Agency [2]) erwartet gemäß „Anforderungen und Erwartungen an die Sachkundige Person in einem pharmazeutischen Unternehmen“, dass die QP mindestens 10 Stunden pro Woche physisch im Unternehmen präsent ist. Wenn das Produktionsvolumen des Unternehmens klein ist oder das Unternehmen nur in kleinen Kampagnen/Chargen produziert, kann die An-

wesenheit der QP vor Ort weiter reduziert werden. Weitere konkrete Anforderungen werden nicht formuliert.

3.2 EU – Irland

Die irische Arzneimittelbehörde (Health Products Regulatory Authority, HPRA [3]) beschloss, dass Herstellungsaktivitäten nur an *genehmigten Standorten* durchgeführt werden dürfen. Die Chargen-Freigabe darf daher nur durch eine Sachkundige Person *am Unternehmensstandort* erfolgen – es sei denn, die HPRA hat die Remote-Freigabe nach einer zufriedenstellenden Inspektion ausdrücklich genehmigt. Grundlage für die Genehmigung sind:

1. eine den Prozess genau erläuternde Erklärung, die besagt, dass die Zertifizierung nur von QPs innerhalb des EWR oder Nordirlands durchgeführt wird,
2. eine Beschreibung des technischen Verfahrens zur Remote-Freigabe und der Führung des Chargenregisters durch die QPs unter Berücksichtigung der Datenintegrität,
3. eine Erläuterung darüber, wie die QPs ihre Kenntnisse über Produkte, Herstellungsprozesse und Qualitätssysteme durch regelmäßige Besuche vor Ort und andere Maßnahmen aufrechterhalten und
4. eine Darstellung, wie die QPs bei der Fernarbeit unterstützt werden und Zugang zu Informationen erhalten.

3.3 EU-Vertragsstaat – Schweiz

Die Swissmedic [4] beschloss, dass die technische Freigabe und die Freigabe für das Inverkehrbringen in Form von Remote-Freigaben zulässig sind. Dies ist im Dokument „Responsible Person (RP): requirements swissmedic I-SML.TI.17e version 7“ niedergeschrieben, welches die Anforderungen an die fachtechnisch verantwortliche Person (FvP) wie folgt beschreibt:

„Die Fernfreigabe muss am Wohnsitz der verantwortlichen Person in der Schweiz erfolgen, wo bei Bedarf eine Inspektion möglich ist. Die Anforderungen der EMA an die Fernzertifizierung durch die Sachkundige Person sind einzuhalten (Annex 16 Q&A). Die Präsenz vor Ort kann in Teilzeit oder als spezifisches Mandat erfolgen, wobei die Mindestpräsenz 10 % einer Vollzeitstelle betragen muss, und eine direkte Überwachung gewährleistet sein muss. Eine regelmäßige physische Anwesenheit der FvP an den lizenzierten Standorten ist erforderlich im Gesamtrahmen des Qualitätssicherungssystems.“

3.4 Non-EU – United Kingdom

Die Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) [5] erlaubt die Remote-Zertifizierung, wenn diese im Qualitätssystem und in schriftlichen Vereinbarungen klar festgelegt ist. Ein wirksames pharmazeutisches Qualitätssystem unter aktiver Beteiligung und Überwachung der bzw. durch die QP ist von entscheidender Bedeutung. In Großbritannien wird eine regelmäßige Anwesenheit zwar verlangt, die ständige physische Anwesenheit der Sachkundigen Per-

son am Herstellungs- oder Importstandort ist für die Zertifizierung einer Charge jedoch nicht erforderlich. Die MHRA akzeptiert unter bestimmten Bedingungen eine Remote-Zertifizierung, wobei die Sachkundige Person nachweisen muss, dass sie ihren umfassenden Verpflichtungen nachkommt. Die Remote-Zertifizierung muss im Qualitätssystem dokumentiert sein und kontinuierlich überwacht werden. Die Inspektoren überprüfen, wie oft die Sachkundige Person vor Ort ist und wie aktiv sie sich am Qualitätsmanagement beteiligt. Grundsätzlich wird bei der Remote-Zertifizierung eine Wahrnehmung der Sorgfaltspflichten wie bei physischer Anwesenheit am Ort der Herstellerlaubnis verlangt.

3.5 Situation in Deutschland

In Deutschland stehen Aufsichtsbehörden in einigen Bundesländern der Remote-Freigabe offen gegenüber und erlauben diese, sofern die Firmen und das Qualitätssystem gewisse Auflagen erfüllen. Allerdings lehnen manche Aufsichtsbehörden Remote-Freigaben grundsätzlich ab und vertreten die Position, dass die Freigabe einer Charge physisch am Ort der Herstellerlaubnis zu erfolgen hat. Letzteres lässt moderne IT-Infrastrukturen bzw. moderne Verfahrensweisen in den meisten Unternehmen weitgehend außer Acht, bei denen die QP zwar im Betrieb anwesend ist, die Freigabe jedoch fernab der Örtlichkeiten erfolgt, in denen Herstellung und Prüfung durchgeführt werden. Chargenfreigaben in elektronischen Systemen sind eher die Regel als die Ausnahme, ebenso das Führen elektronischer Chargenregister mit digitalen Signaturen in Systemen wie SAP o. ä. Diese Systeme befinden sich jedoch im Zuge der zunehmenden Virtualisierung von Serverlandschaften oftmals gar nicht mehr physisch als Computerhardware am Ort der Herstellerlaubnis, sondern werden in firmeneigenen Rechenzentren oder bei vertraglich gebundenen Dienstleistern wie z. B. T-Systems oder Atos untergebracht. So soll z. B. durch mehrfache Redundanzen ein höheres Maß an Datensicherheit und Systemleistung erzielt oder die Softwaresysteme eines größeren Unternehmens mit mehreren physischen Standorten effizient an einem IT-Standort gebündelt werden.

IT-technisch findet die Freigabe einer Charge damit ohnehin längst nicht mehr in dem Betrieb statt, für den die Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis erteilt wird, sondern auf Computern in externen Rechenzentren. Lediglich die Entscheidung über die Verwendung einer Arzneimittelcharge durch die Sachkundige Person erfolgt in physischer Präsenz an diesem Ort. Es ist daher die Frage aufzuwerfen, inwiefern sich eine Remote-Freigabe durch eine Sachkundige Person, die mit dem IT-System des Unternehmens durch eine heute übliche geschützte VPN-Verbindung verbunden ist, von einer Freigabe vor Ort im Betrieb des Inhabers der Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis unterscheidet. Zudem ist zu hinterfragen, welche etwaigen Unterschiede so gravierend sind, dass sie mehr gegen als für eine grundsätzliche Zulässigkeit von Remote-Freigaben sprechen, für die die EMA den Rahmen abgesteckt hat.

Eine generelle Nichtzulassung von Remote-Freigaben in einzelnen Bundesländern führt dort jedenfalls zu erheblichen Wettbewerbsnachteilen für die ansässigen deutschen Unternehmen gegenüber Unternehmen in anderen europäischen Staaten.

4. Erfordernis der Anwesenheit der QP im Betrieb

4.1 Überwachung des Qualitätssystems

Aus dem Rahmen, den die EMA für die Remote-Freigabe abgesteckt hat, ergeben sich die Erfordernisse für die physische Präsenz der QP im Betrieb des Inhabers der Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis. Diese sind insbesondere darauf ausgerichtet, die Eignung und Verlässlichkeit des pharmazeutischen Qualitätssystems zu überwachen. Darum sollte der Inhaber der Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis nachweisen können, wie oft die QP im Betrieb anwesend ist und sich aktiv an der Überwachung des Qualitätssystems beteiligt. Die Zeit, welche die QP in diesem Betrieb verbringt, sollte in einem angemessenen Verhältnis zu den Risiken stehen, die mit der dortigen Herstellung verbunden sind. Für die Festlegung des zeitlichen Umfangs der Anwesenheit bedarf es daher des klassischen Instrumentariums im Pharmabetrieb: des Qualitätsrisikomanagements (QRM). Bei Auffälligkeiten der Trendanalysen und drohenden Abweichungen im Herstellungs- oder Prüfprozess sollte die QP vor Ort anwesend sein, sofern die Klärung der Ursachen dafür auf elektronischem Weg nicht zufriedenstellend möglich ist.

4.2 Anwesenheitsdauer

Normalerweise sollten Schlüsselpositionen – zu denen die QP gehört – mit Vollzeitbeschäftigten besetzt werden (Ziff. 2.5 Satz 2 EU-GMP-Leitfaden). Eine Vollzeitbeschäftigung umfasst normalerweise 40 Stunden pro Woche. Wenn besondere Umstände vorliegen, ist in diesem Umfang vom Erfordernis der Anwesenheit einer QP zur Überwachung des Qualitätssystems auszugehen. Etwas anderes kann sich aus dem QRM ergeben, wenn z. B. eine risikoarme Salbenherstellung seit vielen Jahren zuverlässig erfolgt. Es muss auch nicht jede QP 40 Stunden pro Woche im Betrieb anwesend sein. Insbesondere wenn mindestens eine QP in Vollzeit beschäftigt ist, besteht unmittelbar keine gesetzliche Verpflichtung, weitere QPs in Vollzeit dort zu beschäftigen.

Der Betrieb muss über angemessen qualifiziertes Personal in ausreichender Zahl verfügen (§ 4 Abs. 1 Satz 1 AMWHV). Die Zahl richtet sich nach den pharmazeutischen Erfordernissen zur Aufrechterhaltung des Qualitätssystems und damit der Arzneimittelsicherheit. Wenn die Anwesenheit einer QP in angemessenem Umfang bzw. bei mehr als einer QP in entsprechender Anzahl im Betrieb gesichert ist, ergibt sich zum Schutz der Arzneimittelsicherheit keine Notwendigkeit, dass eine weitere QP für jegliche Herstellungstätigkeit im Betrieb anwesend sein müsste. Herstellungstätig-

keiten müssen lediglich in geeigneten Betriebsräumen erfolgen (gem. § 5 AMWHV).

4.3 Physische Präsenz zur Freigabe

4.3.1 Dass die QP besonders für die Entscheidung über die Freigabe im Betrieb des Inhabers der Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis anwesend sein muss, ergibt sich aus den deutschen arzneimittelrechtlichen Anforderungen *nicht*. Im Gegenteil ist es nach deutschem Arzneimittelrecht zulässig – im Unterschied zu manchem Mitgliedstaat der Europäischen Union, z. B. Österreich –, die Freigabe als Tätigkeit der Herstellung (gem. § 4 Abs. 14 AMG) an Dritte zu beauftragen (§ 9 Abs. 1 AMWHV). So wie die gesamte Herstellung als Tätigkeit im Auftrag außerhalb des Betriebs des Inhabers der Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis erfolgen kann, ist dies auch für die Freigabe als Teil der Herstellung zulässig.

4.3.2 Auch die Bedingungen der EMA für die regelmäßige Remote-Freigabe (Ziff. 2 in [1]) sehen *keine* physische Präsenz der QP im Herstellungsbetrieb vor. Die Zertifizierung der Freigabe kann vielmehr remote erfolgen – d. h. an jedem beliebigen Ort – vorausgesetzt, dieser befindet sich innerhalb der EU.

4.4 Betriebsstätte

4.4.1 Fraglich ist, ob die Freigabe in einer Betriebsstätte des Inhabers der Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis erfolgen muss. Unter Betriebsstätte ist die Gesamtheit der Betriebsräume und Grundstücke zu verstehen, in oder auf denen die zu erlaubende Herstellung oder Prüfung stattfindet ([6], S. 4). Eine für eine Erlaubnis erforderliche Betriebsstätte setzt voraus, dass die Einrichtung oder die Räume einer ausreichenden Verfügungsgewalt des Unternehmens unterliegen – wofür die Inspektoren den Nachweis durch Mietvertrag oder Grundbucheintrag verlangen ([6], Anlage II lit. B). Das Unternehmen kann mehrere Betriebsstätten haben ([6], S. 4). Die Erlaubnis zur Herstellung kann daher für jede Betriebsstätte einzeln oder als eine Erlaubnis für mehrere Betriebsstätten erteilt werden ([6], S. 5).

4.4.2 Unterhielte die beauftragte QP eine eigene Betriebsstätte, bedürfte diese einer selbstständigen Herstellungserlaubnis. Das wäre nicht notwendig, wenn die QP nicht beauftragt, sondern vom Inhaber der Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis abhängig beschäftigt wird. Die Betriebsstätte, an der die QP fern vom Betrieb des Inhabers der Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis tätig wird, könnte in dessen Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 1, 14 Abs. 1 Nr. 6 AMG aufgenommen werden. Eine mobile Betriebsstätte käme dafür nicht in Betracht, da die geeigneten „Betriebsräume“ von den Überwachungsbehörden nicht zu kontrollieren wären (gem. § 64 Abs. 1 AMG). Lägen die Betriebsräume in der Wohnung der QP, wäre die Überwachung möglich (gem. § 64 Abs. 4 Nr. 1 AMG). Ggf. dürften die mit der Überwachung beauftragten Personen diese Betriebsräume betreten, ohne dass dafür eine dringende Gefahr für die öffentliche Si-

cherheit und Ordnung vorliegen müsste, wie das sonst für das Betreten von Wohnungen der Fall sein muss. Damit diese Betriebsräume der „ausreichenden Verfügungsgewalt“ des Erlaubnisinhabers unterliegen, müsste mit der QP ein Mietvertrag abgeschlossen werden.

4.4.3 Dass die Freigabe in einer Betriebsstätte erfolgen müsste, lässt sich den Bedingungen der EMA für die regelmäßige Remote-Freigabe nicht entnehmen [1]. Die EMA gibt nicht vor, wo die QP die Freigabe zu erklären hat. Die Freigabeaktivitäten der QP müssen lediglich im Betrieb des Erlaubnisinhabers nachvollziehbar sein.

Da die Freigabe remote – d. h. entfernt vom Betrieb des Erlaubnisinhabers, an jedem beliebigen Ort bzw. an verschiedenen Orten innerhalb Europas – erfolgen kann, können die Örtlichkeiten, an denen die Freigabe erklärt wird, nicht in die Erlaubnis mit einbezogen werden. Die Remote-Freigabe kann daher nicht darauf beschränkt sein, an einer zugelassenen Betriebsstätte erklärt zu werden.

5. Position der GQPA

Aus Sicht der German QP Association (GQPA) sollte die grundsätzliche Zulässigkeit von Remote-Freigaben durch Sachkundige Personen in ganz Deutschland gegeben sein – sofern die von der EMA daran geknüpften Bedingungen (s. Kapitel 2) erfüllt werden.

6. Ergebnis

Nach europäischem Arzneimittelrecht sind Remote-Freigaben zulässig, wenn die von der EMA festgelegten Voraussetzungen vorliegen.

Zu diesen Voraussetzungen gehört vor allem, dass eine QP in *angemessenem Umfang* im Betrieb tätig ist, um sich aktiv an der Überwachung des Qualitätssystems zu beteiligen. Das QRM legt den angemessenen Umfang fest. Sofern die Anwesenheit einer QP im Betrieb in angemessenem Umfang sichergestellt ist, muss eine QP für die Freigabe *nicht* im Betrieb des Inhabers der Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis physisch anwesend sein, sondern kann diese remote zertifizieren.

Dass die QP insbesondere für die Entscheidung über die Freigabe im Betrieb des Inhabers der Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis anwesend sein muss, ergibt sich aus den arzneimittelrechtlichen Anforderungen *nicht*. Die physische Anwesenheit der QP zur Freigabe in diesem Betrieb brächte für die Arzneimittelsicherheit keinen Vorteil. Eine räumliche Nähe der QP zum Ort von Herstellung und Prüfung ist für die Entscheidung über die Freigabe einer Arzneimittelcharge – die anhand der prozessbegleitenden Dokumentation getroffen wird – nicht erforderlich. Während der Covid-19-Pandemie wurden – seinerzeit notgedrungen – überwiegend positive Erfahrungen mit akzeptierten oder zumindest tolerierten Remote-Freigaben gemacht, so dass eine Notwendigkeit für einen „Rollback“ in Deutschland nicht erkennbar ist.

Die Remote-Freigabe ist in anderen europäischen Ländern zulässig. Soweit Firmen von der Remote-Freigabe ausgeschlossen sind, werden sie in Deutschland benachteiligt.

In Deutschland lassen die Überwachungsbehörden in einigen Bundesländern die Remote-Freigabe zu, sofern die Hersteller und deren Qualitätssystem gewisse Auflagen erfüllen. Dadurch stehen pharmazeutische Unternehmen abhängig vom Bundesland vor unterschiedlichen Vorgaben. Werden Remote-Freigaben von Chargen versagt, geht das mittlerweile mit Wettbewerbsnachteilen sowohl im Bereich der IMPs als auch bei Marktprodukten einher. Die uneinheitliche Vorgehensweise der lokalen Aufsichtsbehörden der Bundesländer verschärft dieses Problem, da ggf. 2 Standorte des gleichen Unternehmens im gleichen Staat unterschiedlich handeln müssen.

Um den digitalen Fortschritt nutzen und effizienter arbeiten zu können sowie um schlichtweg konkurrenzfähig zu bleiben, wäre es dringend geboten, dass Remote-Freigaben in allen deutschen Bundesländern nach vereinheitlichten Voraussetzungen akzeptiert werden.

Danksagung

Für die kritische Durchsicht sowie die konstruktiven Anmerkungen bedanken sich die Autoren bei Dr. Andrea Gall, Dr. Barbara Faustmann und Dr. Thomas Uhlmann.

Literatur:

- [1] European Medicines Agency (EMA). Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers; Juli 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers#questions-and-answers-on-remote-batch-certification-confirmation-by-the-qualified-person-qp-new-july-2023-12445>
- [2] Laegemiddelstyrelsen, Danish Medicines Agency. Requirements and expectations for the qualified person in a pharmaceutical company; 28. Jan. 2022. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/company-authorisations-and-registrations/~media/5E7508C555364B16B7FA4AB20ACFF66C.ashx>
- [3] Health Products Regulatory Authority (HPRA). Applications for a New Manufacturer's Authorisation; 28. Febr. 2025. https://assets.hpra.ie/data/docs/default-source/external-guidance-document/aut-g0140-guide-to-applications-for-a-new-manufacturer's-authorisation-v11.pdf?sfvrsn=6dca09cc_12
- [4] Swissmedic. Responsible Person: requirements (I-SMI.TI.17e); 26. Aug. 2024. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/mitteilungen/responsible-person-requirements.html>
- [5] GOV.UK. Maintaining control: Remote working and QP certification; 25. Febr. 2020. <https://mhrainspectorate.blog.gov.uk/2020/02/25/maintaining-control-remote-working-and-qp-certification/>
- [6] Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG). VAW 15110106 vom 05. Sept. 2023, Entscheidung über die Erteilung einer Herstellungs- und Zulassungs- und Einfuhr- und Einfuhrerlaubnis gemäß § 13 AMG oder Einfuhrerlaubnis gemäß § 72 AMG.

Die Links wurden zuletzt abgerufen am 24. Apr. 2025.

Redaktionsleitung (V. i. S. d. P.): Andreas Gerth. Redaktionsassistent: Dr. Joachim Wübert. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49 (0) 7525-940 0. E-Mail: redaktion@ecv.de. www.ecv.de. Herstellung: rdz GmbH. Alle Rechte vorbehalten.

GMP-Inspektionen und -Audits

Grundlagen • Behördliche Inspektionen • Praxisberichte • Audits im globalen Umfeld



ecv

Worauf es ankommt:

GMP-Inspektionen und -Audits sind ein wesentlicher Bestandteil in der Sicherung der Arzneimittelqualität. Ohne eine erfolgreiche GMP-Inspektion gibt es keine Herstellerlaubnis; eine GMP-Inspektion ist auch Voraussetzung für die Einfuhr von Arzneimitteln und bestimmten Wirkstoffen.

Namhafte Experten aus Industrie und Behörde führen umfassend in den Themenkomplex ein und vermitteln praktische Lösungsansätze für die tägliche Arbeit.

Neu in der 3. Auflage 2020:

- Auditierung der Datenintegrität Inspektionen von Excipients-Herstellern
- GCP-Audits
- GDP-Audits
- FDA-Inspektionen
- Audits in China

Audit-Checklisten (zum Download) ergänzen dieses pharma technologie journal, sie dienen als Musterdokumente und roter Faden in der Praxis.

Die wissenschaftliche Schriftenreihe behandelt in Form von Einzelbänden jeweils spezielle Themen aus der pharmazeutischen Technologie. Die Ausgaben werden von einem wissenschaftlichen Beirat ausgewählt und von Concept Heidelberg herausgegeben.

Zielgruppen:

- Pharmazeutische Industrie
- Zulieferindustrie
- Lohnhersteller (Herstell- und Verarbeitungsbetriebe)
- Behörden / Überwachungsämter
- Hochschulen / Universitäten

ISBN 978-3-87193-472-8

- 72,76 €
- 3., überarbeitete und erweiterte Auflage 2020
- 232 Seiten, 17 x 24 cm, Softcover
- Concept Heidelberg

Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1658 • Fax +49(0)711-6672-1974 • eMail svk@svk.de

Auslieferung und Rechnungsstellung unserer Produkte erfolgt durch unseren Vertragspartner Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH.