

Implementierung der sachkundigen Person in Deutschland

Dr. Uwe Amschler

Klausdorf
(Germany)

Zusammenfassung

Deutschland schlug bei der Umsetzung der Richtlinie 75/319/EWG einen eigenen nationalen Weg ein. Nicht eine sachkundige Person (Qualified Person, QP) war für die Arzneimittelproduktion verantwortlich, sondern ein Herstellungsleiter und ein Kontroll-Leiter, beide mit einer Qualifikation, die zumindest beim Kontroll-Leiter der einer QP entsprach. Mit Zunahme der Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft und gleichzeitig einer wachsenden Europäisierung, wenn nicht gar Globalisierung des Arzneimittelverkehrs, entstanden in Deutschland zunehmend Probleme. Der Gesetzgeber beschloss, das nationale System durch ein System im Sinne der Richtlinie 2001/83/EG zu ersetzen und zukünftig eine QP zu fordern.

Summary

Introduction of the Qualified Person in Germany

In 1976 Germany implemented a national Drug Law with two responsible persons: A production manager and a control manager. This was contrary to directive 75/319/EEC, demanding a Qualified Person (QP) with a general responsibility for production and quality control of medicinal products. Without a confirmation and/or certification of a responsible Qualified Person, companies got more and more problems, especially when exporting to other countries. So Germany decided in 2004 to revise the national Drug Law, performing directive 2001/83/EC.

Key words EG-Recht · Nationale Gesetzgebung Deutschland · Qualified Person · Sachkundige Person

1. Nationale Regelungen – Arzneimittelgesetz von 1976

Im Jahr 1976 wurde das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) [1] neu gefaßt. Gegenüber dem Gesetz aus dem Jahr 1961, das als zentrale Funktion nur den Herstellungsleiter kannte, wurde eine zweite Person als Voraussetzung für die Erteilung einer Herstellungserlaubnis gefordert: der Kontroll-Leiter. Für beide wurde eine Ausbildung verlangt, die den EG-Anforderungen an eine „Qualified Person“ (QP) entsprechen. Abweichend von den EG-Vorgaben [2] konnte die erforderliche praktische Tätigkeit im Bereich Produktion *oder* Arzneimittelkontrolle abgeleistet werden. Daraus folgte ganz logisch, dass beide Personen gegeneinander austauschbar waren; das heißt: Ein Herstellungsleiter konnte auch als Kontroll-Leiter tätig sein – und umgekehrt.

2. Aufgaben von Herstellungsleiter und Kontroll-Leiter

Beide benannten Personen waren öffentlich-rechtliche Garantenträger für ihren Bereich, ihre Pflichten waren im § 19 AMG definiert:

„Der Herstellungsleiter ist dafür verantwortlich, dass die Arzneimittel entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln hergestellt, gelagert und gekennzeichnet werden sowie mit der vorgeschriebenen Packungsbeilage versehen sind. Der Kontroll-Leiter ist dafür verantwortlich, dass die Arzneimittel entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln auf die erforderliche Qualität geprüft sind.“

Die Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln waren schnell definiert, ist das AMG doch ein „Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln“. Fragen zur GMP-Konformität der Herstellung oder Freigaberegulungen (Freigabe des Fertigarzneimittels) blieben unbeantwortet.

3. Vor- und Nachteile des deutschen Systems

Im Jahr 1985 trat die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer [3] in Kraft. Sie regelte, dass die Freigabe eines Fertigarzneimittels erst erfolgen dürfe, wenn Herstellungsprotokoll und Prüfprotokoll ordnungsgemäß unterzeichnet sind. Nicht beantwortet wurde die Frage, wer dafür zuständig sei. Da zu diesem Zeitpunkt der GMP-Leitfaden der Weltgesundheitsorganisation den Stand von Wissenschaft und Technik darstellte, argumentierten die Überwachungsbehörden, dass die Freigabe wohl Aufgabe des Kontroll-Leiters sei. Diese Meinung wurde nicht ohne weiteres akzeptiert – und besonders gern von Juristen in Zweifel gezogen. Das deutsche System zeichnete sich durch eine hohe fachliche Kompetenz „vor Ort“ aus, mit der Verpflichtung, im Bereich der Herstellung und Qualitätskontrolle eine Leitungsfunktion wahrzunehmen und Träger der Verantwortung zu sein.

4. Aufgaben der Qualified Person

In der EG wurde die Funktion der QP bereits mit der Direktive 75/319/EWG geschaffen. Die Aufgaben der QP wurden schon damals so formuliert, wie sie aktuell in Artikel 51 der Direktive 2001/83/EG [4] zu finden sind. Das Umfeld, das im Rahmen der Zertifizierung von der sachkundigen Person zu garantieren ist, wurde durch die GMP-Richtlinie (91/356/EWG, neu: 2003/94/EG) und die Annexe 13 und 16 zum EG-Leitfaden regelmäßig erweitert. Die sachkundige Person könnte man als „Systemgaranten der Arzneimittelproduktion“ bezeichnen, die nicht nur die unmittelbare Herstellung und Qualitätskontrolle garantiert, sondern das gesamte Umfeld, das durch die „manufacturing licence“ berührt ist. Da in Deutschland der Herstellungsbegriff (siehe § 4 Abs. 14 AMG) sehr eng gefasst ist, muss darauf hingewiesen werden, dass das „manufacturing“ im Sinne von EG und WHO sehr viel mehr ist. Die deutsche Übersetzung „manufacturing licence = Herstellungserlaubnis“ gibt den Sinn nur unvollständig wieder und führt regelmäßig zu Missverständnissen.

5. Nationale Regelungen und Probleme beim Export

Wurde in Deutschland nur für den deutschen Markt produziert, fiel die national geprägte Umsetzung der Direktive 75/319/EWG kaum auf. Mit zunehmender Europäisierung oder sogar Globalisierung, zudem noch dem Bestreben, Dop-

pelarbeit bei der Kontrolle von Fertigarzneimitteln nach Möglichkeit zu vermeiden, entstanden beim grenzüberschreitenden Arzneimittelverkehr zusehends Probleme. Das Ausland wollte Bestätigungen und Zertifizierungen sachkundiger Personen sehen, nicht von einem Kontroll-Leiter (Control Manager/Head of quality control) unterschriebene Prüfprotokolle, die zudem nur die Spezifikationen der jeweiligen Charge bestätigen.

Die internationale Forderung, was und wie etwas zu bescheinigen sei, ist z. B. dem „Certification Statement“ zu entnehmen, das bei den Verhandlungen zwischen EG und verschiedenen MRA-Staaten verbindlich festgelegt wurde.

6. Anpassung des nationalen Systems an die EG-Forderungen

Da in der Zwischenzeit 24 EG-Mitgliedstaaten einen anderen Weg eingeschlagen hatten als Deutschland mit seinem Sonderweg, wurde der Druck stärker. In zwei Novellen wurde das AMG [5, 6] geändert, so dass in Deutschland jetzt das gleiche System gilt wie in den anderen EG-Mitgliedstaaten. Dabei wurden aus dem Herstellungsleiter der Leiter der Herstellung (Head of production), aus dem Kontroll-Leiter der Leiter der Qualitätskontrolle (Head of quality control). Ihre Aufgaben ergeben sich aus dem EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis, Teil I. Verantwortungsbereiche – wie früher im § 19 AMG festgelegt – existieren für diese beiden Personen nicht mehr, die nötige Sachkunde ist vom Gesetzgeber nicht näher definiert. Daraus ergibt sich, daß das zu tragende Maß an Verantwortung wohl deutlich geringer eingeschätzt wird als früher: Hauptverantwortungsträger soll nun die sachkundige Person sein.

Auch hier hat Deutschland ein eigenes Problem: sachkundige Person im Sinne des Artikels 49 der Direktive 2001/83/EG kann nur eine Person mit einem bestimmten Studiengang und einer praktischen Tätigkeit im Bereich der Arzneimittelkontrolle (Analytik) sein. Ein deutscher Herstellungsleiter, der immer nur im Bereich der Arzneimittelherstellung tätig war, erfüllt die EG-Forderungen nicht. Im Jahr 1975 hatte die EG für solche Personen Übergangsvorschriften vorgesehen (siehe Artikel 50 der Direktive 2001/83/EG). Wer bis zum Sommer 1985 sein einschlägiges Studium beendet *und* zwei Jahre in der Herstellung *oder* Kontrolle gearbeitet hatte, ist „Besitzstandswahrer“ und darf die Tätigkeit einer sachkundigen Person bis an sein Lebensende ausüben.

Diese Erleichterung seitens der EG galt bis zum Sommer 1985. Als Deutschland 20 Jahre später begann, die sachkundige Person zu implementieren, schuf man sich praktisch zusätzliche eigene Übergangsbestimmungen. Man kann in Deutschland „sachkundige Person“ sein, ohne die Anforderungen an eine sachkundige Person im Sinne der Artikel 49 oder 50 der Richtlinie 2001/83/EG zu erfüllen.

Wird die sachkundige Person nur für Deutschland tätig, dürfte der Unterschied unerheblich sein. Geht es um einen grenzüberschreitenden Arzneimittelverkehr (EG, europäischer Wirtschaftsraum, MRA-Staaten), sollten die Bestätigungen oder Zertifizierungen besser durch sachkundige Personen erfolgen.

7. Nationale Probleme bei der Umstellung auf das EG-System

Nachdem Deutschland 30 Jahre lang einen eigenen Weg bei der Arzneimittelherstellung gegangen ist, fällt der Wechsel schwer. Der Leiter der Herstellung und der Leiter der Qualitätskontrolle sind hierarchisch sicher tiefer aufgestellt als der frühere Herstellungs- oder Kontroll-Leiter. Waren diese beiden die entscheidenden Persönlichkeiten im Unternehmen, haben sie jetzt der sachkundigen Person zuzuarbeiten. In manchen Unternehmen kann man beobachten,

Behandlung nicht spezifikationskonformer Analysenergebnisse

Ermessensspielräume der sachkundigen Person bei OOS-Resultaten während der Chargenfreigabe

Dr. Elke
Podpetschnig-Fopp
Wiewelhove GmbH,
Ibbenbüren

Zusammenfassung

Der folgende Beitrag beschäftigt sich hauptsächlich mit der Behandlung nicht spezifikationskonformer Analysenergebnisse, sog. Normabweichungen (OOS) in der Arzneimittelherstellung.

An dieser Stelle ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass nur der Erkenntnisstand bis Ende des Jahres 2005 wiedergegeben wird, da dieser Beitrag auf den diesbezüglichen in den Jahren 2004 und 2005 stattgefundenen internationalen Veranstaltungen basiert.

Auf der Suche nach hilfreichen Hinweisen wird insbesondere das zugehörige EMEA-Papier, das im Januar 2004 veröffentlicht wurde und sich ausschließlich mit den Entscheidungsfreiheiten der sachkundigen Person im Zuge einer Chargenfreigabe beschäftigt, im Hinblick auf die gesetzlichen europäischen Vorgaben diskutiert. Auf die Wichtigkeit einer passenden Standardarbeitsanweisung (SOP) wird hingewiesen.

Aus den möglichen Strategien, das Auftreten von OOS-Ergebnissen zu minimieren, wird insbesondere die sinnvolle Festlegung passender Akzeptanzkriterien hervorgehoben.

Besonders wichtig sind die möglichen Entscheidungsspielräume der sachkundigen Person (QP) innerhalb eines OOS-Verfahrens im Zuge seiner endgültigen Entscheidung über Freigabe oder Zurückweisung einer behafteten Charge. Schrittweise werden die relevanten Passagen und Abschnitte der internationalen und deutschen Gesetzgebung auf mögliche Hilfestellungen überprüft, die die QP bei der Ergebnisinterpretation und notwendigen Entscheidungsfindung unterstützen.

Die Legal-Definitionen finden sich in gutem Einklang mit den international gebräuchlichen Begriffen aus dem allgemeinen Qualitätssicherungsbereich, wie z. B. kritische, schwerwiegende und sonstige Fehler (minor defect). In allen Fällen, in denen ein OOS-Ergebnis bestätigt worden ist, ist eine entsprechende Risikoanalyse hinsichtlich möglicher Einflüsse auf Qualität, Wirksamkeit und Stabilität des Produktes durchzuführen. Soweit nur ein sonstiger Fehler entdeckt worden ist, kann diese Beurteilung auf die Frage seiner technologischen Relevanz beschränkt werden.

Es wird gezeigt, dass sonstige Fehler im Prinzip toleriert werden können, die Frage der Akzeptanz oder Zurückweisung der betroffenen Charge aber an die Fehlerhäufigkeit geknüpft werden muss, die mit Hilfe der sog. Attributinspektion bestimmt werden kann.

Summary

Handling of Out of Specification Test Results / Discretion of the Qualified Person in Batch Certification when a Batch does not fully meet the Requirements

This report mainly deals with the handling of Out of Specification (OOS) test results in medicinal product manufacture. It is important to point out that it only represents the state of scientific knowledge till the end of 2005, because the report is based on corresponding conferences, which have taken place in 2004 and 2005. Therefore while looking for helpful advices, especially the corresponding EMEA statement, published in January 2004, which explicitly deals with the discretion of the Qualified Person in batch certification, is discussed in the light of the legal European requirements. The importance of a suitable Standard Operation Procedure (SOP) for an OOS investigation is pointed out.

Talking about possible strategies to minimize OOS results emphasis is laid on the proper establishment of suitable acceptance criteria.

Very important are the possible discretion possibilities of the Qualified Person (QP) within an OOS investigation in case of his final decision about release or rejection of an affected batch. Step by step the relevant phrases and sections of the international and the national German law are checked in order to present support for QP's interpretation of results within the necessary decision finding.

The legal definitions are well in line with international used terminology of general quality assurance handling, such as critical, major and minor defects. In any case of confirmed OOS results there has to be carried out a corresponding risk analysis concerning their influence on quality, efficacy and stability of the product. If only a minor defect is revealed, this procedure can be restricted to the question of technological relevance. It is shown, that minor defects can be allowed in principle but acceptance or rejection of the affected batch should be connected to their defects frequency, which can be determined by "inspection of attributes".

Key words Abweichung · Arzneimittelproduktion · Attributinspektion · EMEA-Papier · OOS-Ergebnisse · Sachkundige Person

1. Einleitung

Die Formulierung „Entscheidungsspielräume der sachkundigen Person in der Chargenzertifizierung, wenn eine Charge nicht vollständig den Spezifikationsvorgaben entspricht“ ist mehr oder weniger eine charmante Beschreibung der allgemein bekannten Verfahrensweise: „Behandlung von Out of Specification (OOS)-Ergebnissen“.

Generell können OOS-Ergebnisse bei keinem Prozess verhindert werden. Fachleute der unterschiedlichsten Geschäftsbereiche sind täglich mit OOS-Ergebnissen konfrontiert und haben diesbezüglich ihre eigenen Entscheidungen zu treffen.

OOS-Ergebnisse sind weder einzigartig noch ein spezielles Problem im Bereich der Herstellung von Arzneimitteln. Trotzdem sollten sie hier noch sensibler gehandhabt werden als in manch anderen Bereichen, denn Millionen von Menschen verlangen täglich nach Arzneimitteln, im Vertrauen und der Hoffnung darauf, dadurch vor physischen und psychischen Beschwerden geschützt bzw. davon geheilt zu werden.

Im Bewusstsein der Verantwortung für die Bevölkerung hat die Europäische Gemeinschaft bereits im Jahr 1965 die grundlegenden Prinzipien in ihrer Richtlinie 65/65/EEC festgeschrieben.

Im Jahr 2001 wurde das europäische System überarbeitet, und seit April 2004 sind die Richtlinien 2001/83/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes, in Verbindung mit den in den Richtlinien 2004/24 and 2004/27 genannten Änderungen in Kraft (Kurzbezeichnung: European Review).

Das Ziel dieser Richtlinie ist:

„Alle Rechts- und Verwaltungsvorschriften auf dem Gebiet der Herstellung, des Vertriebs oder der Verwendung von Arzneimitteln müssen in erster Linie einen wirksamen Schutz der öffentlichen Gesundheit gewährleisten“.

„Die Überwachung und Kontrolle der Herstellung von Arzneimitteln in den Mitgliedstaaten muss durch Personen erfolgen, die bestimmte Mindestqualifikationen besitzen“.

Einerseits handelt es sich bei der Herstellung von Arzneimittel natürlich um ein kommerzielles Geschäft, das entsprechend effizienten und effektiven Verfahrensweisen folgen muss. Andererseits muss aber die Sicherstellung der Qualität der Produkte, die für den Patienten völlig ohne jeden Zweifel ist, oberstes Ziel sein und eine ordnungsgemäße Handhabung von OOS-Ergebnissen stellt dazu einen der wichtigsten Prozesse im Qualitätssicherungssystem eines Herstellers dar.

2. Historie, gesetzlicher Hintergrund und regulatorische Vorgaben

Der Begriff „Out-of-specification“ (OOS) entstand im Jahr 1993, als die richtungweisenden Vorgaben im Zuge einer – als Barr-Urteil bekannt gewordenen – gesetzlichen Entscheidung durch Richter Wolin festgelegt wurden.

Dabei interpretierte Richter Wolin die aktuellen Vorgaben zur Guten Herstellungspraxis für die USA [2].

Bis zu diesem Zeitpunkt waren FDA und andere mehr an den Begriff „Fehlerermittlung“ gewöhnt, aber die Ergebnisse aus dem Urteil des Richters gingen über die Fehlerermittlung hinaus und umfassen z. B. auch Validierungspraktiken.

2.1. FDA-Draft 1998

Seit diesem Barr-Urteil aus dem Jahr 1993 wurden OOS-Ergebnissen spezielle Bedeutung zugemessen, und noch immer befassen sich viele „warning letters“ mit der OOS-Problematik.

Im Jahr 1998 stellte die FDA Ihren Vorschlag „Draft Guidance for Industry on Investigating Out of Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production“ zur Diskussion [3]. Bis heute ist dieses Papier im Entwurfsstadium verblieben und repräsentiert die aktuelle Einschätzung der Behörde, wobei alternative Verfahrensweisen angewandt werden können, so lange sie den diesbezüglichen gesetzlichen Anforderungen genügen.

2.2. Gesetzliche Anforderung in den USA zu OOS

Aktuelle Hinweise finden sich in zwei Unterabschnitten des Teiles 211 des „Actual Code of Federal Regulations“, in der die aktuellen GMP-Vorgaben für die Herstellung von Arzneimitteln in den USA fixiert sind.

Sachkundige Person nach § 14 AMG und ihre Einbindung im pharmazeutischen Qualitätsmanagementsystem

Dr. Bernd Renger
Vetter Pharma
Fertigung GmbH
& Co. KG,
Ravensburg

Zusammenfassung

An die in den deutschen pharmazeutischen Rechtsvorschriften neu etablierte „sachkundige Person“ nach § 14 des Arzneimittelgesetzes werden sowohl von seiten der Behörden als auch von seiten der pharmazeutischen Industrie hohe Erwartungen gestellt. Neben ihrer Kernaufgabe – der Freigabe und Zertifizierung von Arzneimittelchargen – wird unter anderem erwartet, dass sie eine Funktion als „Systemgarant“ für das Qualitätssicherungssystem des Pharmazeutischen Unternehmens einnimmt. In dem folgenden Beitrag werden diese und andere öffentlich diskutierten Anforderungen an die sachkundige Person an Hand der Gesetzes- und Vorgabentexte kritisch hinterfragt. Neueste Vorstöße zu einem mehr systemorientierten Rollenverständnis der sachkundigen Person werden vorgestellt.

Summary

„Qualified Person“ according to § 14 of the German Drug Law as a Key Element of the Pharmaceutical Quality Management System

Within the 14th Amendment to the German Drug Law the „Qualified Person“ according to the European Pharmaceutical Regulations was implemented, replacing the unique German tradition of a shared dual responsibility between Head of Manufacturing and Head of Quality Control. Since then high demands have been raised to „Qualified Persons“ within the industry. It is expected that Qualified Persons will not only meet the basic principles of batch release and certification as described in the regulations, but will also ensure and guarantee that an appropriate Quality System is in place. Based on the corresponding original text of the laws and regulations these expectations are questioned. New trends towards a more system-related role of the Qualified Person are presented.

Key words AMWHV · Arzneimittelgesetz · Chargenfreigabe · EU-Pharmaregelwerke · FDA · Gute Herstellungspraxis (GMP) · Qualitätsmanagementsystem · Qualitätssicherung · Sachkundige Person

1. Einführung

Um zu verstehen, welche Rolle und Verantwortung der „sachkundigen Person“ nach § 14 des Arzneimittelgesetzes (AMG) bzw. nach Artikel 49 der Richtlinie 2001/83/EC in einem pharmazeutischen Unternehmen und seinem Qualitätsmanagementsystem zukommt, ist es unerlässlich, folgende Aspekte näher zu betrachten:

- Die historische Entwicklung der Funktion „sachkundige Person“ (Qualified Person, QP) in den unterschiedlichen europäischen pharmazeutischen Regelwerken und deren sehr unterschiedliche Interpretation und Umsetzung in den einzelnen Mitgliedstaaten, insbesondere in Deutschland.
- Die Übernahme des Konzeptes des Qualitätsmanagements und der Qualitätssysteme in die pharmazeutischen Regelwerke.
- Die aktuellen Vorgaben des Arzneimittelgesetzes und der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV).

Erst danach wird es möglich, die vielfältigen aktuell publizierten Ansichten und Interpretationen der Verantwortung und des Aufgabenbereiches einer sachkundigen Person kritisch zu hinterfragen und zu bewerten.

Der Einfachheit halber beschränkt sich der folgende Beitrag auf die Herstellung von Humanarzneimitteln. Die Aspekte Veterinärarzneimittel, Blutprodukte und andere Blutbestandteile, Produkte menschlicher Herkunft sowie klinische Prüfpräparate und Wirkstoffe werden ausgeklammert.

2. Sachkundige Person in den europäischen Pharma-Regelwerken

2.1. Sachkundige Person in den europäischen Pharma-Richtlinien (Direktiven)

Zur Harmonisierung des europäischen Arzneimittelmarktes war es unumgänglich, gemeinsame Richtlinien zu erlassen, die nachfolgend in nationales Recht umgesetzt werden müssen. Die erste dieser Richtlinien, 65/65EC, machte auch in Europa Zulassungsverfahren obligatorisch, nachdem bis dahin fast ausschließlich Registrierungsverfahren üblich waren.

Die zweite Pharma-Harmonisierungsrichtlinie 75/319/EC, die im Jahr 2001 in die kodifizierte Richtlinie 2001/83/EC eingeflossen ist, regelte die Mutual Recognition Procedure, die Einsetzung des Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP, heute CHMP), die Anforderung an eine Herstellerlaubnis für Arzneimittel sowie die Überwachung der Arzneimittelherstellung. Im Zusammenhang mit der neuen Forderung nach einer Herstellerlaubnis wird im Artikel 21 dieser 2. Pharma-Richtlinie zum ersten Mal gefordert, dass der Antragsteller – um eine Herstellungserlaubnis zu erhalten – ständig und ununterbrochen über eine sachkundige Person (Qualified Person) verfügen muss.

Die bekannten Mindestanforderungen an die Qualifikation der sachkundigen Person – Studium der Pharmazie oder adäquates Studium einer Naturwissenschaft mit Zusatzausbildung sowie zwei Jahre Erfahrung in Qualitätskontrolle von Arzneimitteln – werden im Artikel 23 festgelegt.

Der Artikel 22 beschreibt dann Verantwortlichkeiten dieser sachkundigen Person. Hauptaufgabe ist es sicherzustellen,

- dass jede Charge eines in einem Mitgliedstaat hergestellten Arzneimittels gemäß den in diesem Mitgliedstaat geltenden Rechtsvorschriften und entsprechend den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrundegelegten Anforderungen hergestellt und kontrolliert worden ist und

- entsprechend dazu bei aus Drittländern eingeführten Erzeugnissen eine vollständige Analyse durchgeführt wird, es sei denn, dass ein Mutual Recognition-Abkommen besteht,

sowie anschließend – spätestens wenn das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird – dies in einem Register oder gleichwertigen Dokument zu bescheinigen.

Die Pharma-Richtlinien wurden durch die kodifizierte Richtlinie 2001/83/EC zusammengefasst, in der die oben angeführten Bestimmungen in den Artikeln 48 bis 51 zu finden sind. Auch die nachfolgenden weiteren Ergänzungen der kodifizierten Richtlinie 2001/83/EC haben am ursprünglichen Text der Richtlinie 75/319/EC nichts geändert.

Erwähnenswert ist, dass in dieser grundlegenden Anforderung der Begriff der „Freigabe“ eines Arzneimittels durch die sachkundige Person nicht auftaucht!

2.2. Umsetzung in den Mitgliedstaaten

Die in der Richtlinie 75/319/EC bzw. 2001/83/EC definierten Anforderungen sind in den verschiedenen Mitgliedstaaten sehr unterschiedlich umgesetzt worden.

So hat man in den mediterranen Staaten mit den Technischen Direktoren (z. B. dem Direttore Technico in Italien) in der Firmenhierarchie sehr hoch angesiedelte „Qualified Persons“, an die – so wie es die europäischen Leitlinien zur Guten Herstellungspraxis ja erlauben – auch die Produktion berichtet, und die ihre Routinepflichten als Qualified Person an Mitarbeiter ihrer Organisation delegieren können. Die Ausbildung als Pharmazeut ist nicht zwingend.

Dies ist in Frankreich anders, wo der „Pharmacies Responsable“ immer ein Pharmazeut sein muss. Auch er ist hierarchisch hoch angesiedelt – meist in der Geschäftsführung –, aber ausschließlich in der Qualitätsorganisation und delegiert das Tagesgeschäft. Zusätzlich zu den Aufgaben gemäß der Richtlinie 75/319/EC trägt er auch die Verantwortung für Pharmakovigilanz.

In England ist ein in Europa einzigartiges System entstanden, in dem überwiegend Angehörige anderer Ausbildungsgänge mit nur wenigen Pharmazeuten als Qualified Persons tätig sind. Die Mitgliedschaft in einer der berufsständischen wissenschaftlichen Institutionen – Royal Pharmaceutical Society, Royal Institute of Biology, Royal Society of Chemistry – ist verbindlich, dort werden Ausbildung und vor allem die streng überwachte Weiterbildung koordiniert und die Liste der zugelassenen Qualified Persons geführt. Hier wurde auch der „Code of Practice“ entwickelt, der als Verhaltenskodex auch in anderen Organisationen etabliert wurde.

Deutschland hat, startend mit dem Arzneimittelgesetz 1976, über viele Jahre eine Sonderrolle in sofern gespielt, als hier das Prinzip der dualen Verantwortung galt: Herstellungs- und Kontroll-Leiter (sowie in Teilen der Vertriebsleiter sowie der Stufenplan- und Informationsbeauftragte) teilten sich die verschiedenen Verantwortlichkeiten der Qualified Person. Für beide galten streng die Anforderungen der Ausbildung als Pharmazeut, für Angehörige anderer Berufsgruppen bestand kaum die Möglichkeit, die Zusatzausbildung zu erreichen.

Erst mit der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) und der 3. Änderung der Pharma-Betriebsverordnung im Jahr 2004 wurde hier der Begriff der sachkundigen Person erstmals eingeführt!

2.3. Sachkundige Person in der Richtlinie und im Leitfaden der Guten Herstellungspraxis, Teil 1

Die (nicht kodifizierte) Richtlinie 2003/94/EC, hervorgegangen aus der Richtlinie 91/356/EC „Zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Her-