

Das neue Site Master File – pharmazeutische Qualität im Wandel

Dr. Stephanie Blum

cirQum, Frankfurt/Main

Gemeinsam haben Europäische Kommission und Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) die inhaltlich zuletzt im Jahr 2002 geänderten Empfehlungen zur Erstellung eines Site Master File (SMF) der Runderneuerung unterzogen. Nachdem PIC/S das überarbeitete Dokument PE 008-4 [1] bereits zum Jahreswechsel veröffentlicht hatte, folgte die entsprechende, nahezu wortgleiche Publikation der Europäischen Kommission im Februar 2011 als erstes Dokument des neuen Teil III des EU-GMP-Leitfadens [2]. Kurz zuvor war im Januar 2011 außerdem das überarbeitete Kapitel 4 des Leitfadens [3] publiziert worden, welches das Site Master File als eines der obligaten Qualitätsdokumente pharmazeutischer Hersteller aufführt.

Zwei große Themenbereiche stehen im Mittelpunkt des neuen SMF: Modernes Qualitätsmanagement einerseits und Schutz vor Fälschung und illegalem Vertrieb andererseits. Dabei liegt der Schwerpunkt des SMF seinem Zweck entsprechend zwar nach wie vor auf der Beschreibung der betrieblichen Gegebenheiten und Abläufe vor Ort, darüber hinaus sind aber viel detaillierter und transparenter als bisher die Vernetzungen des Unternehmens über die gesamte Lieferkette darzustellen.

Der folgende Beitrag gibt einen zusammenfassenden Überblick über wesentliche Änderungen und Neuerungen im SMF und versteht sich außerdem als konkrete Hilfestellung für den anstehenden Umbau vorhandener Betriebsbeschreibungen.

1. Einleitung

Das Site Master File (SMF) enthält eine zusammenfassende Beschreibung der Qualitätsmanagementprozesse eines pharmazeutischen Unternehmens und gibt darüber hinaus einen Überblick über Produktion und/oder Qualitätskontrolle im Rahmen pharmazeutischer Herstellung.

Kurz: Das SMF als Betriebsbeschreibung liefert alle wesentlichen Informationen zu den GMP-relevanten Aktivitäten eines Pharmabetriebs. Auf diese Weise dient das SMF der Unterstützung der Behörden bei ihrer allgemeinen Überwachungstätigkeit und bei der effizienten Planung und Durchführung von Inspektionen.

Mit dem Inkrafttreten des überarbeiteten Kapitels 4 des EU-GMP-Leitfadens zum 30.06.2011, welches das SMF als obligates Qualitätsdokument nennt, wird ein SMF verbindlich für alle pharmazeutischen Hersteller. Die folgenden Seiten geben einen Überblick über die mit der Aktualisierung der Empfehlungen zur Erstellung eines SMF verbundenen Änderungen. Dabei enthält der *Text* für jedes Kapitel des SMF detaillierte Informationen zu deren konkreten Inhalten, insbesondere natürlich den Neuerungen und auch Streichungen. Ergänzend zeigen die *Tabellen* (Legende zu den Tabellen 1 bis 9, siehe Abb. 1) auf, wo diese Inhalte zuvor im alten SMF zu finden waren (als *Requirement* oder *Guidance*), um auf diese Weise den Umbau vorhandener Betriebsbeschreibungen zu erleichtern.

2. Aufbau und Gliederung des aktuellen SMF

Unverändert wird auch für das neue SMF ein Umfang von etwa 25–30 Seiten empfohlen, hinzu kommen insgesamt acht Appendizes. Dabei sollen Übersichtspläne und Fließschemata wo immer möglich und sinnvoll Vorrang haben vor ausschweifender Prosa.

Nunmehr fest vorgegeben ist außerdem, dass das SMF als Bestandteil der Qualitätsmanagement-Dokumentation nicht mehr nur mit einer Versionsnummer und einem Inkraftsetzungsdatum, sondern auch mit

einem Datum für die nächste Überprüfung zu versehen ist. Das SMF selbst und seine Appendizes können dabei unterschiedliche Inkraftsetzungsdaten aufweisen und somit unabhängig voneinander gelenkt werden.

Auch das neue SMF ist, in weitgehender Analogie zum EU-GMP-Leitfaden, in neun Kapitel gegliedert; mehr zu deren Inhalten und denen der Appendizes im Folgenden.

3. Die SMF-Inhalte im Einzelnen

■ Kapitel 1 – Allgemeine Informationen

Nicht so sehr bei den reinen Inhalten als vielmehr im Hinblick auf deren Aufbereitung hat das erste Kapitel des neuen SMF, welches nun in drei Unterkapitel gegliedert ist, sichtbar neue Gestalt angenommen (Tab. 1):

1.1 Kontaktinformationen des Herstellers

Hier sind unverändert die üblichen Kontaktinformationen einschließlich des 24 h-Telefons anzugeben. Neu hinzugekommen sind Angaben, die eine eindeutige Identifizierung des Betriebs ermöglichen sollen. Diese Angaben können z. B. in Form von GPS-Koordinaten oder anhand einer sogenannten D-U-N-S-Nummer (D-U-N-S: Data Universal Numbering System) erfolgen. Dieser neunstellige Zahlencode wurde im Jahr 1962 von Dun & Bradstreet eingeführt und dient der weltweit eindeutigen Identifizierung von Unternehmen; die D-U-N-S-Nummer wird auch heute noch zentral von Dun & Bradstreet vergeben. Dabei ist die Angabe einer D-U-N-S-Nummer im SMF dann zwingend erforderlich, wenn der betreffende Betrieb außerhalb der EU/ des EWR angesiedelt ist und sein SMF bei den EU-/EWR-Behörden einreicht.

1.2 Genehmigte pharmazeutische Herstellungstätigkeiten des Betriebs

Fast alle in diesem Kapitel erforderlichen Angaben erfolgen in Form von

■ Abbildung 1

Fettschrift:	Fett formatierte Inhalte sind neu und waren im bisherigen Site Master File nicht enthalten.
<i>Kursivschrift:</i>	<i>Kursiv</i> formatierte Inhalte sind zwar nicht gänzlich neu, haben sich aber gegenüber dem alten Site Master File wesentlich <i>geändert</i> .
Standardschrift:	Inhalte von in Standardschrift formatierten Kapiteln haben keine wesentlichen Änderungen erfahren.
Schriftfarbe:	Grau formatiert sind alte Kapitelnummern sowie gestrichene Inhalte des alten SMF, die also im neuen SMF nicht länger enthalten sind.

Legende zu den Tabellen 1 – 9.

■ Tabelle 1a

Kapitel 1 – Allgemeine Informationen.

Neu	Inhalt	Alt
1.1	<i>Kontaktinformationen des Herstellers</i>	C.1.4
1.2	<i>Genehmigte pharmazeutische Herstellungstätigkeiten</i>	C.1.2, C.1.5
1.3	<i>Andere Herstellungstätigkeiten</i>	C.1.3, C.1.6

■ Tabelle 1b

Kapitel 1 – wo ist der Rest?

Alt	Inhalt	Neu
C.1.4	<i>Kontaktdaten</i>	1.1
C.1.5	Art der hergestellten Produkte	1.2, 6.1
C.1.6	Kurze Beschreibung des Betriebs	1.1, 1.3, 4.1
C.1.7	Zahl der Beschäftigten	3.
C.1.8	<i>Externe Unterstützung</i>	2.3
C.1.9	<i>Qualitätssicherungssystem</i>	2.

Verweisen auf die entsprechenden Appendizes:

Eine Kopie der gültigen Herstellungserlaubnis ist in Appendix 1; eine Kopie des aktuellen GMP-Zertifikats (soweit vorhanden) ist in Appendix 3 einzufügen (alternativ sind, falls zutreffend, entsprechende Verweise auf die EudraGMP-Datenbank zulässig). Weitere Angaben zu Herstellung, Import, Export und Vertrieb sind sodann nur noch erforderlich, soweit diese Aktivitäten nicht von der Herstellungserlaubnis abgedeckt werden. Dies gilt auch für die Auflistung der hergestellten Produktarten, die (in Appendix 2) nur dann erforderlich ist, wenn diese

Informationen nicht bereits der Herstellungserlaubnis zu entnehmen sind.

Neu hinzugekommen ist die Forderung nach einer Übersicht der GMP-Inspektionen der letzten fünf Jahre mit Angaben zu den inspizierenden Behörden (Datum der Inspektion und Bezeichnung/Land der inspizierenden Behörde)

1.3 Andere in der Betriebsstätte vorgenommene Tätigkeiten

Hier sind – soweit überhaupt zutreffend – Angaben über alle nicht-pharmazeutischen Tätigkeiten am Standort zu machen. Hierunter fallen z. B. die Herstellung von Kosmetika, Nah-

■ **Tabelle 2**

Kapitel 2 – Qualitätsmanagementsystem des Herstellers.

Neu	Inhalt	Alt
2.1	<i>QM-System des Herstellers</i>	C.1.9, C.2.2
2.2	<i>Freigabeverfahren für Fertigprodukte</i>	C.1.9, C.2.2, C.5.2, C.6.1
2.3	<i>Management Lieferanten / Auftragnehmer</i>	C.1.8, C.1.9, C.7.1
2.4	Qualitätsrisikomanagement	–
2.5	Produktqualitätsüberprüfungen (PQRs)	–

rungsergänzungsmitteln oder auch Reinigungsmitteln.

■ **Kapitel 2 – Qualitätsmanagementsystem des Herstellers**

Deutlich mehr Raum als bisher wird dem Thema Qualitätsmanagement eingeräumt (Tab. 2):

2.1 Das Qualitätsmanagementsystem des Herstellers

Bei der hier erforderlichen Beschreibung des QM-Systems sind Angaben zu den zugrundeliegenden Standards (EU-/US-GMP, ISO etc.) ausdrücklich erwünscht, einschließlich Informationen zu etwaigen Aktivitäten, für die der Betrieb akkreditiert oder zertifiziert ist. Dieser gelungene Blick über den Tellerrand trägt (endlich) der Tatsache Rechnung, dass viele pharmazeutische Betriebe und (Auftrags-)Labore längst nicht mehr ausschließlich nach den jeweils anwendbaren GMP-Grundsätzen arbeiten, sondern inzwischen vielfältige Qualitätsstandards im Rahmen integrierter Qualitätssysteme zur Anwendung kommen.

Bei der Beschreibung des QM-Systems sind auch die entsprechenden Verantwortlichkeiten einschließlich der Einbindung der Führungskräfte darzulegen. Eine kleine, aber feine Neuerung: War an dieser Stelle in der Vergangenheit vor allem die Verantwortlichkeit der QA-Funktion zu beschreiben, so steht jetzt zeitgemäß das Zusammenwirken aller Verantwortlichkeiten im Vordergrund. Das QM-System, so wird hier deutlich, liegt nicht in der Zuständigkeit einer

einzelnen Person oder (Stabs-)Funktion, sondern wirkungsvolles Qualitätsmanagement entsteht durch die verantwortungsvolle Zusammenarbeit aller Beteiligten!

2.2 Freigabeverfahren für Fertigprodukte

Deutlich umfangreicher als bisher sind die jetzt erforderlichen Angaben zur Freigabe von Fertigprodukten. Im Mittelpunkt steht hierbei naturgemäß die Sachkundige Person (Qualified Person, QP): So sind die Qualifikationsanforderungen an diese Funktion aufzulisten (in Deutschland gesetzlich geregelt in § 15 AMG [4]), es ist (wie bereits bisher) die Rolle der QP im Hinblick auf Quarantäne und Freigabe von Fertigprodukten sowie bei der Bewertung der Zulassungs-Compliance zu beschreiben und außerdem jetzt ausdrücklich auch die Verantwortungsabgrenzung im Falle mehrerer QPs darzustellen.

Interessant im Hinblick auf die erforderlichen Angaben zur Qualifikation: Im alten SMF waren Angaben zu Qualifikation, Erfahrung und Verantwortlichkeiten des Schlüsselpersonals erforderlich. In der Regel wurden dementsprechend die Lebensläufe vom Leiter der Herstellung, Leiter der Qualitätskontrolle und von der Sachkundigen Person beigelegt. Dies ist nun gleich in zweifacher Hinsicht nicht mehr erforderlich: Zum einen sind entsprechende Angaben tatsächlich nur mehr für die Sachkundige Person, nicht mehr jedoch für Leiter der Her-

stellung und Leiter der Qualitätskontrolle gefordert; zum anderen geht es nicht länger um die beim derzeitigen Stelleninhaber tatsächlich vorhandene Qualifikation und Erfahrung, sondern stattdessen sinnvollerweise um die diesbezüglichen *Anforderungen* des Betriebs!

Die wie bereits bisher auch weiterhin erforderliche Beschreibung des Verfahrens zur Chargenfreigabe wird nunmehr ergänzt um Angaben zu etwaig hierbei zur Anwendung kommenden spezialisierten Kontrollstrategien wie Process Analytical Technology, Real Time Release oder Parametrische Freigabe.

2.3 Management von Lieferanten und Auftragnehmern

Dieses Kapitel steht deutlich im Zeichen der Globalisierung. Zum einen wird der immer weiter fortschreitenden Unternehmensvernetzung Rechnung getragen, zum anderen der bedauerlicherweise ebenfalls erheblich zunehmenden Fälschung von Arzneimitteln und Wirkstoffen. Hier setzt das neue SMF auf Transparenz: Erwartet werden Informationen zu Lieferkette und externem Auditprogramm sowie zur Qualifizierung der Lieferanten von Wirkstoffen und anderen „kritischen Materialien“ sowie von Auftragnehmern. Neu in diesem Abschnitt ist die Forderung nach Angaben zur Sicherstellung der TSE-Compliance (TSE: Transmissible Spongiform Encephalopathy).

Außerdem ist anzugeben, welche Maßnahmen beim (Verdacht auf) Fälschung/Nachahmung von Fertigprodukten, Bulkware, APIs oder Hilfsstoffen ergriffen werden. Dabei werden die Begrifflichkeiten des bereits von Europäischem Parlament und EU-Rat angenommenen Vorschlags [5] zur Änderung der Richtlinie DIR 2001/83/EC [6] aufgegriffen und somit Fälschungen (*falsified products*) von Patentverletzungen (*counterfeit products*) abgegrenzt.

In erheblich größerem Umfang als bislang sind jetzt Angaben zu beauftragten Lohnherstellern und Auftragslaboren zu machen. Die

wie bisher erforderlichen Angaben zur Inanspruchnahme externer wissenschaftlicher, analytischer oder technischer Unterstützung sind dabei zu ergänzen um eine Liste der Auftragshersteller und -labore. Diese Liste, der ein separater Anhang (Appendix 4) vorbehalten ist, muss alle erforderlichen (Kontakt-) Angaben des beauftragten Unternehmens enthalten sowie Fließdiagramme zur Logistik der ausgelagerten Tätigkeiten. Diese Transparenz ist grundsätzlich zu begrüßen und zur Inspektionsvorbereitung auch ohne Zweifel sinnvoll. „Klassische“ Pharmaunternehmen, welche die Dienste nur weniger Auftragslabore und/oder Lohnhersteller in Anspruch nehmen, werden die erforderlichen Informationen sicherlich auch ohne größere Schwierigkeiten bereitstellen können. Diejenigen Zulassungsinhaber dagegen, die in großem Umfang mit Lohnherstellern kooperieren, werden sich mit größerem Aufwand konfrontiert sehen. Immerhin: Der ursprüngliche Entwurf [7] der neuen SMF-Richtlinie sah derartige Fließdiagramme noch für die gesamte Lieferkette aller ein- und ausgehenden Materialien (also auch für Wirk- und Hilfsstoffe sowie Packmittel) vor. Eine Anforderung von zweifelhaftem Nutzen, die so wohl auch kaum umzusetzen gewesen wäre, und die somit aus gutem Grund in der finalen Richtlinie nicht länger enthalten ist.

Last but not least ist wie bereits bisher bezüglich der Zusammenarbeit mit Auftragslaboren und Lohnherstellern außerdem darzulegen, wie die Verantwortungsabgrenzung zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer im Hinblick auf die Zulassungs-Compliance geregelt ist (soweit diese Angaben nicht bereits im vorhergehenden Kapitel enthalten sind, welches die Verfahren zur Freigabe von Fertigprodukten beschreibt). In der Regel wird sich die Darstellung wohl ohnehin auf den Hinweis beschränken, dass dies in entsprechenden Verantwortungsabgrenzungsverträgen geregelt sei.

2.4 Qualitätsrisikomanagement (QRM)

Nachdem die entsprechenden ICH-Richtlinie ICH Q9 „Quality Risk Management“ [8] bereits als Annex 20 [9] des EU-GMP-Leitfadens publiziert wurde, wurde sie jetzt außerdem – zusammen mit der aktuellen SMF-Richtlinie – im neuen Teil III des Leitfadens veröffentlicht. Im aktuellen SMF ist diesem Thema nunmehr ein eigenes Kapitel gewidmet, und auch darüber hinaus hat das Qualitätsrisikomanagement an vielen Stellen des aktuellen SMF sozusagen seinen Fußabdruck hinterlassen: In Kapitel 2.3 sind Angaben zur Qualifizierung von Lieferanten kritischer Ausgangsstoffe erforderlich, in der Liste der Geräte in Produktion und Qualitätskontrolle (Appendix 8) sind kritische Gerätebestandteile zu kennzeichnen und in Kapitel 4.2 sind GMP-kritische Computersysteme aufzuführen, um nur einige Beispiele zu nennen. All diese Informationen sind wohl kaum anders zu generieren als durch qualifizierten Einsatz von Qualitätsrisikomanagement; erfreulicherweise wird QRM auf diese Weise wohl endgültig als essentieller Bestandteil modernen Qualitätsmanagements verankert werden.

Im SMF sind diesbezüglich konkrete Angaben zur angewandten QRM-Methodik sowie zu Anwen-

dungsbereich und Fokus des QRM erforderlich, dabei sollen konzern- und betriebsbezogene Aktivitäten – soweit zutreffend – klar voneinander abgegrenzt werden. Ausdrücklich soll dargelegt werden, ob Qualitätsrisikomanagement-Prozesse Anwendung finden, um die (in Deutschland in §52b AMG geregelte) kontinuierliche Arzneimittelbereitstellung sicherzustellen.

2.5 Produktqualitätsüberprüfungen (PQRs)

Formal ein neuer Punkt, jedoch waren die entsprechenden Informationen bereits in der Vergangenheit in den meisten SMFs enthalten: Hier ist das Prozedere der Produktqualitätsüberprüfung (*Product Quality Review*) zu beschreiben.

■ Kapitel 3 – Personal

Angesichts der zahlreichen Neuerungen im SMF bei insgesamt unverändertem Gesamtumfang kann es kaum überraschen, dass im Gegenzug auf einige bislang erforderliche Angaben nunmehr verzichtet werden darf. Von diesen Streichungen ist unter anderem das Kapitel „Personal“ betroffen (Tab. 3): In Appendix 5 ist ein Organigramm mit Angaben zu Qualitätskontrolle, Produktion und Qualitätsmanagement einschließlich Führungsebene und Sachkundi-

■ Tabelle 3 a

Kapitel 3 – Personal.

Neu	Inhalt	Alt
3.	Organigramm	C.2.1
3.	Zahl der Beschäftigten	C.1.7

■ Tabelle 3 b

Personal – Wo ist der Rest?

Alt	Inhalt	Neu
C.2.2	Qualifikation, Erfahrung, Verantwortung	(2.2)
C.2.3	Ausbildung und Schulung	entfällt im SMF!
C.2.4	Gesundheitsanforderungen	entfällt im SMF!
C.2.5	Personalhygieneanforderungen	entfällt im SMF!

ger Person(en) bereit zu stellen. Außerdem sind – wie bisher – Angaben zu den Mitarbeiterzahlen der Abteilungen Qualitätsmanagement, Produktion, Qualitätskontrolle, Lager und Vertrieb zu machen.

Nicht länger erforderlich sind dagegen SMF-Angaben zur Schulung von Mitarbeitern sowie zu den Gesundheitsanforderungen und zur Personalhygiene. Ebenfalls weggefallen sind Angaben zu Qualifikation, Erfahrung und Verantwortlichkeiten des Schlüsselpersonals, wobei sich diese Informationen zumindest teilweise an anderem Ort wiederfinden, nämlich in den Kapiteln 2.1 (Verantwortung für das QM-System) und 2.2 (Qualifikationsanforderungen an die Sachkundige Person).

■ Kapitel 4 – Räumlichkeiten und Ausrüstung

Hier halten sich die Streichungen bisheriger Inhalte und ergänzende Neuerungen in etwa die Waage (Tab. 4):

4.1 Räumlichkeiten

Der Abschnitt beginnt mit der – im alten SMF dem Kapitel C.1.1 vorbehalten – Beschreibung des Betriebs. Diese Beschreibung wird ergänzt durch einen maßstabsgerechten Plan des Herstellungsbereichs und (in Appendix 6) detaillierte Übersichtspläne der einzelnen Produktionsbereiche sowie Fließdiagramme der Produktionsaktivitäten. Diese Übersichtspläne und Fließschemata haben es in sich: Sie sollen Angaben zur Raumklassifizierung und zu den Druckdifferenzen enthalten und eine Zuordnung der Produktionsaktivitäten (wie etwa Mischen, Abfüllen, Verpacken, Lagerung) zu den einzelnen Räumlichkeiten erlauben. Und: Das alles soll im DIN A4-Format lesbar sein ... Wie die einzelnen Unternehmen diese Anforderung umsetzen werden, wird sicherlich wesentlich davon abhängen, welche Angaben auf den aktuell im SMF vorhandenen Plänen bereits enthalten sind. Denn nicht jedes Unternehmen wird wegen der überarbeiteten Richt-

linie gleich neue Pläne anfertigen lassen wollen. Obwohl die Angaben zu Raumklassifizierung und Druckdifferenzen in der Vergangenheit nur bei Sterilbetrieben gefordert waren, enthalten die meisten SMF-Pläne bereits heute entsprechende Informationen. Dagegen ist die konkrete Zuordnung der Produktionsaktivitäten zu einzelnen Räumen und Bereichen vereinzelt zwar bereits anzutreffen, aber doch deutlich weniger verbreitet. Einfache Lösungen, die erforderlichen Informationen bereitzustellen, können z.B. folgendermaßen aussehen: Entweder können die Raumpläne um eine tabellarische Übersichtsliste ergänzt werden, welche die (den Plänen entnommenen) Raumnummern den Produktionsaktivitäten zuordnet. Oder aber die Raumnummern werden in die Fließdiagramme aufgenommen und dort bei den einzelnen Produktionsaktivitäten vermerkt.

Erstmals sind jetzt außerdem Pläne der Lagerbereiche bereitzustellen, soweit zutreffend mit Kennzeichnung spezieller Bereiche zur Handhabung

und Lagerung hochgiftiger, gefährlicher oder sensibilisierender Substanzen sowie gegebenenfalls Angaben zu speziellen Lagerbedingungen.

Und noch eine weitere Neuerung hält dieses Kapitel bereit: Sofern der Betrieb für verschiedene Märkte produziert (also z.B. Deutschland, EU/EWR, USA oder weitere Drittländer) und die Herstellungsaktivitäten dabei marktspezifisch unterschiedlichen Gebäuden zugeordnet sind, so ist dies entsprechend anzugeben oder in den Plänen kenntlich zu machen.

Nach wie vor sind außerdem Angaben zu Lüftungs- und Wassersystemen zu machen; ein schematischer Plan des Wassersystems ist in Appendix 7 vorzulegen. Außerdem wird nunmehr – das ist neu – eine kurze Beschreibung weiterer Versorgungssysteme, wie etwa Dampf, Druckluft, Stickstoff etc. erwartet.

4.2 Ausrüstung

Dieser Abschnitt ist nun deutlich kürzer gehalten als in der Vergangenheit (Tab. 4).

■ Tabelle 4 a

Kapitel 4 – Räumlichkeiten und Ausrüstung.

Neu	Inhalt	Alt
4.1	<i>Beschreibung, Pläne, Fließdiagramme ...</i>	C.1.1, C.3.1, C.3.3, C.3.4, C.5.1
4.1.1	<i>Raumlufttechnische Anlagen (RLT)</i>	C.3.3
4.1.2	<i>Wasseranlagen</i>	C.3.5
4.1.3	Sonstige Versorgungseinrichtungen	–
4.2.1	<i>Wesentliche Ausrüstung (Produktion & QK)</i>	C.3.7
4.2.2	<i>Reinigung und Desinfektion</i>	C.3.10
4.2.3	<i>GMP-kritische Computersysteme</i>	C.3.7

■ Tabelle 4 b

Räumlichkeiten und Ausrüstung – wo ist der Rest?

Alt	Inhalt	Neu
C.3.2	Bauausführung und -fertigstellung	entfällt im SMF!
C.3.6	Wartung (Räumlichkeiten)	entfällt im SMF!
C.3.8	Wartung (Ausrüstung)	entfällt im SMF!
C.3.9	Qualifizierung, Kalibrierung, Computervalidierung	entfällt im SMF!

Eine Liste der in Produktion und Qualitätskontrolle verwendeten Geräte ist in Appendix 8 bereitzustellen, kritische Gerätebestandteile sind zu kennzeichnen. Diese Anforderung ist möglicherweise nicht ganz so trivial, wie es auf den ersten Blick scheinen mag: Schließlich werden im Rahmen der Gerätequalifizierung bei jedem Gerät (mehr oder weniger) kritische Bestandteile identifiziert, denen dann im Rahmen der Qualifizierung und möglicherweise darüber hinaus besondere Aufmerksamkeit gilt. Sämtliche dieser Gerätebestandteile in der Geräteliste entsprechend kenntlich zu machen, würde aber sicher den Rahmen sprengen. Es stellt sich also die Frage: Wie kritisch ist kritisch genug – um in der Liste sinnvollerweise Erwähnung zu finden? Hier darf man gespannt sein, wie einzelne Unternehmen diese Anforderung umsetzen und was seitens der Überwachungsbehörden konkret erwartet wird.

Darüber hinaus sind Beschreibungen der GMP-kritischen Computersysteme (ausgenommen hiervon sind speicherprogrammierbare Steuerungen) erforderlich und zu guter Letzt Angaben zur Reinigung und gegebenenfalls Desinfektion produktberührender Oberflächen (statt wie bisher der Ausrüstung im Allgemeinen).

Die größte Überraschung hält das Kapitel 4 sicher im Hinblick auf diejenigen Themen bereit, die im aktuellen SMF nicht länger beschrieben werden müssen. Entfallen können jetzt folgende Angaben:

- Bauausführung und Fertigstellung,
- Wartung von Räumlichkeiten und Ausrüstung,
- Qualifizierung, Kalibrierung und Computervalidierung,
- Reinigung der Herstellungsbereiche.

■ Kapitel 5 – Dokumentation

Die wesentliche Neuerung in diesem Kapitel (Tab. 5) betrifft diejenigen Unternehmen, die GMP-relevante Dokumentation extern archivieren lassen. In diesem Fall sind folgende Angaben erforderlich:

■ Tabelle 5 a

Kapitel 5 – Dokumentation.

Neu	Inhalt	Alt
5.	Dokumentenmanagement	C.4.1
5.	Externe Archive	-

■ Tabelle 5 b

Dokumentation – wo ist der Rest?

Alt	Inhalt	Neu
C.4.2	Übersicht sonstiger Qualitätsdokumente	entfällt im SMF*!

* sofern diese nicht extern archiviert werden

- Liste der extern archivierten Dokumenten- und Aufzeichnungsarten (hier ist ausdrücklich auch die Pharmakovigilanzdokumentation zu nennen, so diese extern archiviert wird),
- Name und Adresse des externen Archivs,
- Zeitbedarf für die Beschaffung von Dokumenten aus dem Archiv.

Alle anderen Unternehmen benötigen die bislang erforderliche Übersicht der Dokumentenarten im neuen SMF nicht mehr.

Ansonsten ist in diesem Kapitel nur noch das Dokumentationssystem

kurz zu beschreiben: Handelt es sich um ein elektronisches oder papiergestütztes System, erfolgt die Verwaltung elektronisch oder von Hand?

■ Kapitel 6 – Produktion

Im Vergleich zu den meisten anderen Kapiteln fallen die Änderungen hier kaum ins Gewicht (Tab. 6):

Nach wie vor ist (jetzt im Kapitel 6.1) eine Liste der Darreichungsformen für zugelassene Arzneimittel sowie für Prüfpräparate erforderlich, wobei der Verweis auf die Appendizes 1 und 2 (Herstellungserlaubnis und Liste der Darreichungsformen) ausdrücklich erwünscht ist. Im Hin-

■ Tabelle 6 a

Kapitel 6 – Produktion.

Neu	Inhalt	Alt
6.1	Art der Produkte	C.1.5, C.5.1
6.2	Prozessvalidierung	C.5.3, C.5.5
6.3	Materialmanagement und Lagerhaltung	C.5.2, C.5.4, C.8.1

■ Tabelle 6 b

Produktion – wo ist der Rest?

Alt	Inhalt	Neu
C.5.2	Umgang mit Materialien	6.3
C.5.3	Aufarbeitung/Umarbeitung	6.2
C.5.4	Zurückgewiesene Materialien und Produkte	6.3

blick auf etwaig hergestellte Prüfpräparate sind zusätzlich Angaben zu den Räumlichkeiten und zum Personal erforderlich, sofern hier Unterschiede im Vergleich zur Herstellung von Marktware bestehen. Falls Process Analytical Technology Anwendung findet, dann sind die entsprechenden Anwendungen hier aufzuführen, zusammen mit den entsprechenden Computersystemen.

Die weiteren unter 6.1 erforderlichen Angaben sind unverändert geblieben: eine Übersicht etwaig verarbeiteter giftiger oder gefährlicher Substanzen (diese werden näher charakterisiert als Substanzen mit hoher pharmakologischer Aktivität oder sensibilisierenden Eigenschaften) sowie Angaben zu Produkten, die in Sonderbereichen oder in Kampagnen hergestellt werden. Und auch die unter 6.2 (Prozessvalidierung) und 6.3 (Materialmanagement und Lagerhaltung) notwendigen Angaben unterscheiden sich inhaltlich nicht von den bislang im Kapitel Produktion erforderlichen Informationen.

■ Kapitel 7 – Qualitätskontrolle

Hier sind – im Wortlaut – folgende Angaben erforderlich: „*Description of the Quality Control activities carried out on the site in terms of physical, chemical, and microbiological and biological testing.*“ (Tab. 7).

Diese Kürze erstaunt angesichts der zentralen und qualitätsrelevanten Aufgaben der Qualitätskontrolle. Sicher, eine Reihe von Qualitätskontrollaktivitäten erfolgt inzwischen nach international einheitlichen Standards. So werden Methodenvalidierungen grundsätzlich nach ICH Q2(R1) und Stabilitätsuntersuchungen nach ICH Q1 durchgeführt. Auch die Lagerung von Rückstellmustern ist klar reguliert. Entsprechende Angaben im SMF böten also wohl nur wenig Informationsgewinn. Auch werden viele Analysen in Übereinstimmung mit den konkreten Anforderungen der Pharmakopöen durchgeführt und überhaupt sind die meisten Arbeiten der Qualitätskontrolle deutlich mehr standardisiert

■ Tabelle 7

Kapitel 7 – Qualitätskontrolle.

Neu	Inhalt	Alt
7.	Qualitätskontrollaktivitäten	C.6.1

als die sich je nach Produkt vielfältig unterscheidenden Produktionsprozesse. Dennoch gibt es durchaus qualitätsrelevante Aktivitäten im Zuständigkeitsbereich der Qualitätskontrolle, deren Beschreibung im SMF von Interesse und der Inspektionsvorbereitung dienlich sein dürfte. Beispiele hierfür wären etwa die Handhabung von OOS-Ergebnissen und die Charakterisierung von Referenzstandards.

Auch ist letztlich nicht ganz klar, welche Angaben nun eigentlich tatsächlich erwünscht sind: Angaben zur Art der durchgeführten Prüfungen (chemisch/physikalisch, mikrobiologisch, biologisch) sind ja Bestandteil der in Appendix 1 in Kopie hinterlegten Herstellungserlaubnis, so dass hier streng genommen ein entsprechender Verweis genügen müsste. Ein solcher Verweis alleine aber wäre wiederum wenig informativ; umgekehrt würde eine Auflistung aller konkret durchgeführten Tests jeden Rahmen sprengen und wäre angesichts sich hier häufig ergebender Änderungen auch im Hinblick auf die damit verbundene Aktualisierung des SMF kaum sinnvoll.

Es bleibt abzuwarten, welche Erwartungen die Überwachungsbehörden an die Angaben dieses Kapitels stellen werden. Bis dahin könnte möglicherweise folgender Kompromiss eine Überlegung wert sein: Der Verweis auf die Herstellungserlaubnis hinsichtlich der ausgeführten ana-

lytischen Tätigkeiten wird ergänzt um die Beschreibung ausgewählter zentraler Aufgaben der Qualitätskontrolle, wie vorstehend beispielhaft ausgeführt.

■ Kapitel 8 – Vertrieb, Beanstandungen, Produktmängel, Rückrufe

Dieses Kapitel (Tab. 8) gliedert sich unverändert in zwei Abschnitte. Dabei sind die Angaben im Kapitel 8.2 zur Handhabung von Beanstandungen, Produktmängeln und Rückrufen im Grunde genommen unverändert geblieben; die erforderlichen Informationen im Kapitel 8.1, Vertrieb, haben sich dagegen erheblich verändert. Wie bereits das Kapitel 2.3 (Management von Lieferanten und Auftragnehmern) steht auch das Kapitel 8.1 ganz im Zeichen der Globalisierung.

8.1 Vertrieb (soweit unter Verantwortung des Herstellers)

Die hier nunmehr erforderlichen Angaben verschaffen zum einen den bereits seit November 2006 in der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) [10] festgeschriebenen Anforderungen an Transport und Inverkehrbringen von Arzneimitteln die erforderliche Geltung. Zum anderen gibt dieser Abschnitt einen Vorgeschmack auf die im Zuge der Überarbeitung [5] der Richtlinie 2001/83/EG [6] bevorstehenden Umwälzungen der Arzneimittelgesetzgebung im Hinblick

■ Tabelle 8

Kapitel 8 – Vertrieb, Beanstandungen, Produktmängel, Rückrufe.

Neu	Inhalt	Alt
8.1	Vertrieb	C.8.1
8.2	Beanstandungen, Mängel, Rückrufe	C.8.2

auf die Kennzeichnung von Arzneimitteln zum Schutz vor Fälschung und illegalem Vertrieb.

So ist im Hinblick auf die Empfänger der vom Betrieb aus versandten Produkte anzugeben, welcher Art diese Empfänger sind (Großhändler, Hersteller etc.) und wo diese lokalisiert sind (EU/EWR, USA etc.) sowie auf welche Weise sichergestellt wird, dass die vorgesehenen Empfänger zum Empfang tatsächlich berechtigt sind. Die Beschreibung des Vertriebswegs ist zu ergänzen um die Methoden, mit denen die Rückverfolgbarkeit aller Produkte sichergestellt wird, und im Hinblick auf den Transport ist anzugeben, wie (z.B. durch Kontrolle und/oder Monitoring) sichergestellt wird, dass angemessene Transportbedingungen eingehalten werden.

Die darüber hinaus erforderlichen Informationen, wie ein Hersteller verhindert, dass seine Produkte Gegenstand illegaler Vertriebsmachenschaften werden, reflektieren die anstehenden Änderungen der Richtlinie 2001/83/EG im Hinblick auf die Fälschungssicherheit von Arzneimitteln. Diese wie bereits erwähnt inzwischen von Europäischem Parlament und EU-Rat angenommenen Neuregelungen sehen für die meisten verschreibungspflichtigen sowie für noch festzulegende OTC-Präparate eine Ausstattung mit Sicherheitsmerkmalen vor. Details hierzu sind allerdings bislang noch nicht definiert: Die Festlegung technischer Spezifikationen soll sogenannten delegierten Rechtsakten (*Delegated Acts*) vorbehalten sein. Für die Umsetzung der neuen Regelungen gelten außerdem ausgedehnte Übergangsfristen: So bleiben den Mitgliedsstaaten 18 Monate für die Umsetzung der neuen Richtlinie in nationales Recht; im Hinblick auf die erwähnten *Delegated Acts* sind weitere Übergangsfristen vorgesehen.

Bereits heute haben einzelne EU-Länder, z.B. Belgien, Griechenland und Italien sowie Frankreich, entsprechende Regelungen implementiert [11–13]; in Deutschland gibt es hierzu bislang jedoch noch keine

■ **Tabelle 9**

Kapitel 9 – Selbstinspektionen.

Neu	Inhalt	Alt
9.	Selbstinspektionen	C.9

Vorgaben. Firmen, die dennoch bereits entsprechende *Track & Trace*-Maßnahmen eingeführt haben, sollten diese hier im SMF beschreiben. Alle anderen Unternehmen sollten die regulatorische Entwicklung verfolgen und diese Sektion des SMF zu einem späteren Zeitpunkt im Einklang mit der Gesetzgebung und den resultierenden betrieblichen Umstellungen anpassen.

■ **Kapitel 9 – Selbstinspektionen**

Die Anforderungen hier sind im Wesentlichen unverändert geblieben (Tab. 9): Das Selbstinspektionssystem ist zu beschreiben, wobei die Kriterien anzugeben sind, die bei der Auswahl der zu inspizierenden Bereiche zu Grunde gelegt werden.

4. Wie der Umbau gelingt

Allein schon die neue Struktur des aktuellen SMF lässt den erfolgreichen Umbau des eigenen SMF auf den ersten Blick mühevoll und aufwändig erscheinen. Dabei ist, wie

sich auf den zweiten Blick zeigt, die Anpassung der bereits vorhandenen Inhalte an die neue Gliederung durchaus gut und zügig zu bewerkstelligen (Tab. 10 und 1–9).

Dagegen wird der mit der Erstellung der neuen Abschnitte verbundene Aufwand wesentlich davon abhängen, inwieweit bereits entsprechende betriebliche Prozesse implementiert sind: Wenn z.B. Qualitätsrisikomanagement bereits fester Bestandteil des Qualitätsmanagementsystems ist, wenn ein guter Überblick über vorhandene Lieferanten und Abnehmer besteht und die Zusammenarbeit mit Auftragnehmern gut strukturiert und vertraglich fixiert ist, so sind die entsprechenden Angaben im SMF rasch komplettiert. Stellt sich dagegen bei der Durchsicht der SMF-Neuerungen heraus, dass entsprechende Prozesse und SOPs noch fehlen, ist der Aufwand natürlich deutlich größer. Dies ist dann aber nur mittelbar dem neuen SMF geschuldet, denn dieses spiegelt die sich im Umbruch

■ **Tabelle 10**

Umbau des Site Master File Schritt für Schritt.

Schritt	Was tun
1	SMF-Dokument mit aktueller Gliederung neu aufsetzen.
2	Diejenigen Inhalte des alten SMF, welche auch im neuen SMF enthalten sind, ausschneiden und an den entsprechenden Stellen des neuen Dokuments einfügen. <i>(In den Tabellen des hier vorliegenden Artikels ist angegeben, welche Inhalte des alten SMF jetzt an welcher Stelle im neuen SMF zu finden sind.)</i>
3	Wo erforderlich: Anpassen der aus dem alten SMF übernommenen Inhalte an die neuen Anforderungen. <i>(Detaillierte Informationen zu geänderten SMF-Anforderungen finden sich im Text des hier vorliegenden Artikels.)</i>
4	Ergänzen der dann noch fehlenden neuen Inhalte des aktuellen SMF. <i>(Detaillierte Informationen zu neuen SMF-Anforderungen finden sich ebenfalls im Text des hier vorliegenden Artikels.)</i>

befindlichen GMP-Anforderungen ja lediglich wider – entsprechende Anpassungen der betrieblichen Abläufe wären also über kurz oder lang ohnehin unvermeidlich. Insofern mag die jetzt fällige Überarbeitung des SMF manchem Unternehmen eine willkommene Gelegenheit bieten für eine ohnehin anstehende Modernisierung des eigenen QM-Systems.

Was ist nun bei der Erstellung oder Überarbeitung des bestehenden SMF konkret zu beachten? Zunächst einmal soll jedes SMF grundsätzlich ein realistisches Bild der betrieblichen Prozesse auf Basis der entsprechenden SOPs zeichnen. Die nun anstehende Überarbeitung ist dabei eine gute Gelegenheit, nicht nur die SMF-Inhalte, sondern gleich auch die korrespondierenden SOPs hinsichtlich ihrer Übereinstimmung mit den aktuellen GMP-Richtlinien zu überprüfen. Dabei ist es sicher hilfreich, auch die bereits laufenden und noch geplanten Überarbeitungen der Kapitel und Anhänge des EU-GMP-Leitfadens im Blick zu behalten [14].

Um dann die erforderlichen SMF-Inhalte zutreffend und pointiert abzubilden, sollte sich ein interdisziplinäres Team mit Mitarbeitern aller betroffenen Abteilungen unter Mitwirkung der Sachkundige(n) Person(en) der Überarbeitung annehmen. Während der verantwortliche Koordinator üblicherweise aus der Qualitätssicherung kommt, sind die Inhalte von den Experten der jeweiligen Fachabteilungen beizusteuern. Spätestens im Rahmen der Genehmigung des SMF sollte dann auch die Geschäftsleitung eingebunden werden.

Für die praktische Durchführung des SMF-Umbaus gibt es vermutlich fast ebenso viele Möglichkeiten wie SMFs; in der Praxis hat sich aber die in Tab. 10 zusammengefasste Vorgehensweise bewährt.

5. Fazit

Das aktuelle SMF spiegelt die Errungenschaften und Weiterentwicklung pharmazeutischen Qualitätsmanagements ebenso wider wie die Schatten-

seiten globalisierter (Arzneimittel-) Märkte, die angesichts der enormen Zunahme bei Fälschung und illegalem Vertrieb wirksame Schutz- und Abwehrmaßnahmen notwendig machen. Die Errungenschaften der Vergangenheit sind vielleicht am besten gerade daran zu erkennen, was nun nicht länger als SMF-Bestandteil vorgesehen ist: So dürften beispielsweise die nicht mehr erforderlichen Angaben zur Wartung, Kalibrierung und Qualifizierung von Räumen und Geräten auch der Tatsache geschuldet sein, dass GMP-konformes Gerätemanagement heute weitgehend selbstverständlich ist. Auch die enorm gewachsene Bedeutung eines modernen risikobasierten QM-Systems wird an vielen Stellen des SMF sichtbar. Auf diese Weise – nicht länger allein auf starren Vorgaben basierend, sondern flexibel und ziel führend auf die jeweilige Problemstellung zugeschnitten – zeigt sich pharmazeutisches Qualitätsmanagement auch zukünftigen Herausforderungen bestens gewachsen.

LITERATUR

- [1] PE 008-4, Explanatory Notes for pharmaceutical manufacturers on the preparation of a Site Master File (PIC/S). <http://www.picscheme.org/bo/commun/upload/document/pe-008-4-site-master-file.pdf>
- [2] EudraLex Volume 4 Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part III, Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File, SANCO/C8/AM/sl/ares(2010)1064603.
- [3] EudraLex – Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use Chapter 4 Documentation (12. 01. 2011; in Kraft zum 30. 06. 2011). http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/chapter4_01-2011_en.pdf
- [4] Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Artikel 7 des Gesetzes vom 22. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2262). http://www.gesetze.juris.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf
- [5] Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2001/83/EC as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of medicinal products which are falsified in relation to their identity, history or source. 17938/10 MI 550 SAN 305 ECO 119 ENT 215 CODEC 1530 UD 346. <http://register.consilium.europa.eu/pdf/en/10/st17/st17938.en10.pdf>
- [6] Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:de:PDF>
- [7] EudraLex Volume 4 Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part III, Explanatory notes for pharmaceutical manufacturers on the preparation of a Site MasterFile and content of a Site Master File (15. 12. 2009). ENTR/F2/MT/AM/jr D (2009). http://ec.europa.eu/health/files/gmp/site_master_file_pc_en.pdf
- [8] ICH Harmonised Tripartite Guideline Quality Risk management Q9, 09. 11. 2005. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf
- [9] Quality Risk Management (ICH Q9). EMA/INS/GMP/79766/2011, 09. 11. 2005. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002873.pdf
- [10] Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV) vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523), zuletzt geändert durch Artikel 1 der Verordnung vom 26. März 2008 (BGBl. I S. 521). <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amwhv/gesamt.pdf>
- [11] Schulze R. Fälschungsrichtlinie der EU: Auswirkungen auf die Verpackung von Arzneimitteln. *Pharm. Ind.* 2011;73.4: 681–684.
- [12] Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2001/83/EC as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of medicinal products which are falsified in relation to their identity, history or source (first reading) – Adoption of the legislative act (LA + S) = Statements. 10313/11 ADD 1 REV 1 CODEC 844 MI 267 SAN 97 ECO 65 ENT 118. <http://register.consilium.europa.eu/pdf/en/11/st10/st10313-ad01re01.en11.pdf>
- [13] Kürten-Kreibohm S. Fälschungssicherheit, Produktrückverfolgung und Konsumenteninformation durch Kennzeichnung. *Pharm. Ind.* 2011;73.4: 649–654.
- [14] Work Plan for GMP/GDP Inspectors Working Group for 2011. EMA/INS/GMP/678698/2010 corr. 18. 01. 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC50004875.pdf

Alle URL-Angaben vom 27. 05. 2011.

Korrespondenz:

Dr. Stephanie Blum,
cirQum,
Fischerfeldstraße 3,
60311 Frankfurt/Main (Germany),
e-mail: stephanie.blum@cirQum.de

Chefredaktion: Claudius Arndt. Sekretariat: Gudrun Geppert. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49 (0) 75 25 94 00, Fax: +49 (0) 75 25 94 01 80. e-mail: redaktion@ecv.de. <http://www.ecv.de>. Herstellung: stm media GmbH / druckhaus köthen GmbH, 06366 Köthen (Germany). Alle Rechte vorbehalten.

Bezugsbedingungen: „pharmind“ erscheint monatlich und kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Preise für das Jahresabonnement als Print-Ausgabe einschließlich Online-Zugang (inkl. MwSt., mindestens 12 Hefte): *Inland*: 248,00 € plus 29,00 € Versand. *Ausland* (Europa mit VAT ID Nr.): 222,43 € plus 32,71 € Versand (Luftpost: 102,80 €). *Ausland* (Europa ohne VAT ID Nr. und weiteres Ausland): 248,00 € plus 35,00 € Versand (Luftpost: 110,00 €). Preis für das Einzelheft: je 28,00 € plus Versand. Netzwerk-Erweiterungslizenzen auf Anfrage. Das Abonnement ist weiter rechtsverbindlich, wenn es nicht mindestens 3 Monate vor Ende des Berechnungszeitraums gekündigt wird. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung.

© ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf (Germany).

Printed in Germany · ISSN 0031-711 X