

P T S  
TRAINING  
SERVICE



Sonderausgabe mit fünf  
Fachbeiträgen

# GMP SPEZIAL

Magazin zur 30. GMP-Konferenz

Herstellung  
im Lohnauftrag

3rd Party GMP-Audits  
Neue VDI-Expertenempfehlung

Good Machine Learning  
Practices in GxP regulated areas  
An overview in regulatory and industry initiatives

PUPSIT  
Umsetzung der Anforderungen  
aus dem neuen EU-GMP-Annex 1

Ablauf des  
Einwaageprozesses  
bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte



# 30. GMP KONFERENZ

06.-07.11.2024 | KÖLN

## INNOVATIONEN UND NETWORKING

Live-Interviews

Podiumsdiskussionen

Podcasts

Fragerunden

Round Table Gespräche

- Digitalisierung und Cloud-Anwendungen
- Aktuelle Themen und Beobachtungen aus Audits
- Neue GMP-Verträge gestalten und umsetzen
- Riskante Beispiele aus Annex 1 ... ohne Datenintegrität geht's auch?
- Verantwortung und Risiko: Delegation und Stellvertretung
- Aktuelle GMP-Neuerungen
- Lieferengpässe
- Revision der EU-Arzneimittelgesetzgebung
- Artificial Intelligence (AI) Best Practice Fallbeispiel im regulierten Umfeld

Christian Gausepohl Herstellung im Lohnauftrag .....	2
Thomas Peither et al. 3rd Party GMP-Audits .....	6
Joerg Stueben et al. Good Machine Learning Practices in GxP regulated areas .....	10
Christian Gausepohl Ablauf des Einwaageprozesses bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte .....	12
Rico Schulze, Simone Biel PUPSIT – Umsetzung der Anforderungen aus dem neuen EU-GMP-Annex 1 .....	14

---

## Vorwort

In diesem Jahr findet unsere GMP-Konferenz zum 30. Mal statt. Zu diesem Jubiläum möchte ich Sie gerne vom 06. bis 07.11.2024 nach Köln einladen.

Ich erinnere mich noch gut an unsere 1. Deutsche GMP-Konferenz im Dez. 1995 in Baunatal. Zu den Themen dort gehörten die Diskussion über die Stellung der QS in der GMP und die Anwendung von GMP im Wirkstoffbereich.

Heute muss sich die Pharmabranche neuen Herausforderungen stellen, z. B. der Frage zur Integration von künstlicher Intelligenz in geregelten Bereichen.

Unverändert bleibt der Netzwerkcharakter der Konferenz, der Austausch mit Behördenvertretern, die Vorträge zu aktuellen Themen und die Diskussionen in Round Table Talks und Q&A Sessions.

Ich freue mich darauf, möglichst viele von Ihnen zur Jubiläumskonferenz persönlich begrüßen zu dürfen.

Herzliche Grüße

Ihr



Geschäftsführer PTS Training Service, Apotheker und Spezialist für GxP

---

Verlag: ECV – Editio Cantor Verlag GmbH, Bändelstockweg 20, 88326 Aulendorf. GF: Lara Wohlrab, Andreas Gerth. Eingetragen: Handelsregister Ulm HRB 600174. Tel. +49 (0)7525 / 940-0. E-Mail: [redaktion@ecv.de](mailto:redaktion@ecv.de). [www.ecv.de](http://www.ecv.de)

Redaktion: Redaktionsleitung Andreas Gerth (V.i.S.d.P.), Tel. +49 (0)7525 / 940-103. Redaktion Christian Hahn, Tel. +49 (0)7525 / 940-128. Redaktionsassistentin: Vanessa Dobler, Tel. +49 (0)7525 / 940-159

Projektleitung: Andreas Gerth, Tel. +49 (0)7525 / 940-103. E-Mail: [agerth@ecv.de](mailto:agerth@ecv.de)

Satz: rdz GmbH, Industriestraße 12, 53721 Siegburg. Tel. +49 (0)2241 / 945 200-0. E-Mail: [info@rdz-data.de](mailto:info@rdz-data.de). [www.rdz-data.de](http://www.rdz-data.de)

Druck: Holzmann Druck GmbH & Co. KG, Gewerbestraße 2, 86825 Bad Wörishofen. Tel. +49 (0)8247 / 993-0. E-Mail: [contact@holzmann-druck.de](mailto:contact@holzmann-druck.de). [www.holzmann-druck.de](http://www.holzmann-druck.de)

Urheber- und Verlagsrechte: Sämtliche in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge genießen urheberrechtlichen Schutz. Kein Teil der Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Einwilligung des Verlages in irgendeiner Form vervielfältigt, verbreitet oder sonst verwertet werden oder in eine für Maschinen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Insbesondere ist jede Digitalisierung, Speicherung und Nutzung in und durch elektronische Datenbanken jeder Art untersagt.

Haftung: Der Inhalt dieses Heftes wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Redaktion und Verlag für die Richtigkeit von Angaben sowie für eventuelle Satz- oder Druckfehler keine Haftung.

Warenzeichen: Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

# Herstellung im Lohnauftrag

Dr. Christian Gausepohl<sup>1)</sup>

## Zusammenfassung

Kapitel 7 des EU-GMP-Leitfadens beschreibt detailliert die Anforderungen an die Herstellung im Auftrag. Bereits die Auswahl eines Auftragsherstellers sollte im eigenen Qualitätsrisikomanagement verankert sein. Wichtige Aspekte für die Auswahl sind vor allem die technologischen Möglichkeiten des Auftragsherstellers, seine bisherigen Erfahrungen mit vergleichbaren Produkten, aber auch finanzielle und logistische Gesichtspunkte sowie die Inspektionshistorie. Der Umfang der Auftragstätigkeit wird zu Beginn der Vertragsbeziehung festgelegt, ebenso die Verpflichtungen von Auftraggeber und Auftragshersteller. Dazu zählen etwa die Qualifizierung des Auftragsherstellers und die Einführung eines risikobasierten Monitoringsystems durch den Auftraggeber und die Sorgfaltspflicht im Umgang mit Änderungen und Abweichungen durch den Auftragnehmer.

### 1. Rechtliche Anforderungen

Die Verlagerung von Herstellungsschritten oder die Auslagerung der gesamten Herstellung an Dritte ist durch die pharmazeutischen Regelwerke ausdrücklich vorgesehen. Grundsätzlich müssen die durchgeführten Tätigkeiten durch die Herstellungserlaubnis des Auftragsherstellers abgedeckt sein.

### 2. Auswahl eines Auftragsherstellers

Verschiedene Gründe können zu der Entscheidung führen, Herstellungsschritte an einen Auftragshersteller zu vergeben. Die Auswahl eines Auftragsherstellers orientiert sich an den Zielen des Auftraggebers für die Vergabe. Mögliche Risiken durch eine Verlagerung von Herstellungstätigkeiten zu einem Auftragshersteller sollten vor Beginn durch den Auftraggeber identifiziert werden, damit im Auswahlverfahren das individuelle Risiko durch den Auf-

tragshersteller entsprechend ermittelt werden kann. Dabei kommt den Anforderungen an die technologischen Möglichkeiten und Einschränkungen besondere Bedeutung zu.

### 3. Umfang der Tätigkeiten

Die Verlagerung von Tätigkeiten zu einem Auftragshersteller kann unterschiedliche Aspekte betreffen, z. B. Herstellung, Entwicklung, begleitende analytische Prüfungen und entsprechende Stabilitätsstudien, Verpackung, Lagerung oder Distribution.

Die Festlegung des Umfangs erfolgt zunächst auf Basis der aktuellen Anforderungen des Auftraggebers. Änderungen, wie zusätzliche oder geänderte Dienstleistungen, können sich im Laufe der Zusammenarbeit ergeben durch:

- Änderungen beim Auftraggeber, z. B. Änderungen der Strategie und Gründe für das Outsourcing
- Übertragung weiterer Kompetenzfelder durch positive Erfahrung mit dem Auftragshersteller

- Änderungen im Produktlebenszyklus, z. B. aus Transfer zur kommerziellen Herstellung

## 4. Abgrenzung von Verantwortlichkeiten

Mit der Novellierung des Kapitels 7 „Ausgelagerte Tätigkeiten“ im EU-GMP-Leitfaden Teil I im Jahr 2013 sind die Verantwortlichkeiten zwischen Auftragnehmer und Auftraggeber klarer herausgestellt worden. Dies erleichtert zum einen die Zuordnung der Verantwortlichkeiten im erforderlichen Vertrag, zum anderen schafft es Klarheit über die behördlichen Erwartungen an das Auftraggeber-/Auftragnehmerverhältnis.

### 4.1 Verantwortlichkeiten des Auftraggebers

Die Verantwortlichkeit des Auftraggebers wird in den relevanten Regularien besonders herausgestellt.

Die ICH-Leitlinie Q10 weist in Kapitel 2.7 „Management von ausgelagerten Tätigkeiten und bezogenen Materialien“ auf die Bedeutung im Qualitätsmanagementsystem hin: *„Das pharmazeutische Qualitätssystem einschließlich der in diesem Abschnitt beschriebenen Managementverantwortlichkeiten erstreckt sich auf die Kontrolle und Prüfung aller ausgelagerten Aktivitäten sowie der Qualität der bezogenen Materialien.“*

*Das pharmazeutische Unternehmen ist letztendlich dafür verantwortlich, sicher zu stellen, dass angemessene Verfahren für die Kontrolle von ausgelagerten Aktivitäten und der Qualität bezogener Materialien vorhanden sind. [...]*

Im Qualitätsrisikomanagement des Auftraggebers werden Maßnahmen und Verantwortlichkeiten vor

<sup>1)</sup> Gekürzter Beitrag aus Pharm. Ind. 2023;85 (11):1030–1035.

und während der Auftragsherstellung festgelegt.

Vor Beginn der Auftragsherstellung ist die *Qualifizierung des Auftragsherstellers* gefordert. Im Rahmen der Lieferantenqualifizierung wird diese Eignung überprüft und bewertet. Die vertragliche Regelung der Verantwortlichkeiten der beiden Parteien stellt einen zentralen Punkt dar zur Vermeidung von Risiken für die Produktqualität oder die Zulassungskonformität, z. B. durch Unklarheiten über die Bewertung von Abweichungen während der Produktion bzw. über die spezifischen Länderanforderungen. Auch die Betonung der Übergabe der erforderlichen Informationen und Kenntnisse an den Auftragshersteller dient der Risikoreduktion für die Produktqualität einerseits und der Betriebssicherheit des Auftragnehmers andererseits. Mögliche Beispiele hierzu sind kritische prozessrelevante Erfahrungswerte sowie Sicherheitsdatenblätter oder andere sicherheitsrelevante Informationen von Materialien, speziell neuen Wirkstoffen.

Spätestens mit Beginn der Auftragsherstellung ist ein risikobasiertes *Überwachungssystem* für die ausgelagerten Herstellungsschritte und die erhaltenen Produkte erforderlich. Hierbei sind die Kontrolle der durchgeführten Prozesse und der Produktqualität sowie die wiederholte Bewertung der Leistung des Auftragsherstellers von Bedeutung.

## 4.2 Verantwortlichkeiten des Auftragnehmers

Dem Auftragnehmer kommt die Verantwortung zu, dass er in der Lage sein muss, die übertragenen Aufgaben zufriedenstellend auszuführen (EU-GMP-Leitfaden Teil I, Kapitel 7.9). Neben der Anforderung, die Auftragstätigkeiten zu bewerten, weist der EU-GMP-Leitfaden auch auf die erforderliche Eignung der Ressourcen hin, d. h. es müssen Räume, Anlagen sowie Personal mit ausreichender Erfahrung, Kompetenz und Sachkenntnis vorhanden

sein. Da die Auftragsherstellung auch Gegenstand der behördlichen Inspektion sein kann, ist es wichtig, dass der Auftragnehmer sich dessen bewusst ist. Während die Verpflichtung zur Übergabe der kritischen Information den Auftraggeber trifft, gilt es für den Auftragshersteller, auf der Empfängerseite die Eignung der erhaltenen Informationen, Materialien oder Produkte zu überprüfen.

Eine *Untervergabe* von Aufträgen, z. B. von Teilschritten wie Labelling oder Auftragsanalytik, ist ohne die Zustimmung des Auftraggebers nicht möglich. Das Qualitätssystem des Auftragsherstellers muss daher solche Änderungen über ein geeignetes Change-Control-System sicherstellen. Die systematische Überführung der im Vertrag kundenspezifisch vereinbarten Inhalte in die Prozesse und Organisation des Auftragsherstellers sind daher besonders wichtig. Die Qualifizierung der möglichen Untervergabepartner durch den Auftragshersteller muss sich auf dem gleichen Niveau befinden wie zwischen Auftraggeber und Auftragshersteller.

Der Umgang mit *Änderungen* (Change Control) ist einer der wichtigen Punkte jedes Vertrages. In der Regel wird versucht zu beschreiben, welche mitteilungspflichtig oder durch den Auftraggeber zusätzlich genehmigungspflichtig sind. Weitere allgemeine Änderungen, z. B. Umbauten an Lüftungsanlagen, Wassersystemen oder Maschinen müssen in ihrer möglichen Auswirkung auf die Qualität von Prozessen und Produkten für den Auftraggeber bewertet werden und dieser muss ggf. informiert bzw. dessen Genehmigung muss eingeholt werden.

## 4.3 Besonderheiten der Verträge

Für die Fragestellungen der Auftragsherstellung gibt es einige spezielle Punkte, die in den Verträgen besonders dargestellt werden sollten. Die eindeutige Klärung bzw.

Festlegung dieser Punkte hilft, zukunftsorientiert mögliche kommerzielle Fragenstellungen zu lösen. Es muss systematisch sichergestellt sein beim Auftragshersteller, dass die im Vertrag kundenspezifisch vereinbarten Inhalte in seine Prozesse und Organisation transferiert werden und so bei Bedarf an der richtigen Stelle berücksichtigt werden.

Die betreffenden Punkte sollen nachfolgend kurz erläutert werden.

### 4.3.1 Freigabe

Die Art der Freigabe (Freigabe zum Versand oder Zertifizierung gemäß Annex 16) muss eindeutig zugeordnet sein. Hieraus geben sich für den Auftragshersteller grundsätzliche Anforderungen, z. B. Verfügbarkeit der aktuellen Zulassungsinformationen der jeweiligen Länder. Besonders in multinationalen Konstellationen sowie der Herstellung von klinischen Prüfmustern müssen die Beziehung, Rollen und Verantwortlichkeiten der QPs bzw. Sponsoren auch für den Auftragshersteller klar sein.

### 4.3.2 Materialbeistellungen

Im Vertrag wird die Verantwortlichkeit für die Beschaffung von Ausgangsstoffen und Packmaterialien dargestellt. Vor allem die Rolle des Auftragsherstellers beim Import von Wirkstoffen sowie bei der fortlaufenden Qualifizierung von Herstellern muss eindeutig geregelt sein. Die Nachvollziehbarkeit der Lieferkette darf hierdurch nicht erschwert werden.

### 4.3.3 Product Quality Review

Die Verantwortlichkeit für die Erstellung des Product Quality Review muss eindeutig zugeordnet werden. In der Regel wird die Bewertung durch den Auftragshersteller durchgeführt werden, da dieser über die meisten Daten und Informationen verfügt. Aspekte der Zulassung liegen ihm jedoch meist nicht vollumfänglich vor, sodass hier ein Übergang der Verantwortlichkeit beschrieben werden muss.

### 4.3.4 Referenzproben und Rückstellmuster

Die Lagerung der Referenz- und Rückstellmuster muss klar beschrieben werden. Gerade bei Importen von Bulkwaren aus Drittländern in die EU zur Freigabe und Verpackung gilt es, den Lagerort für die offiziellen Muster festzulegen, z. B. bei der importierenden Herstellungsstätte bzw. der freigebenden QP an einem 3. Standort. Zusätzlich ist die Archivierungsdauer der Muster meist durch das Qualitätsmanagementsystem des Auftraggebers spezifisch festzulegen.

### 4.3.5 Dokumentation

Art und Umfang der Dokumentation, die dem Auftraggeber zur Verfügung gestellt wird, muss festgelegt werden. Zum einen benötigt dieser bestimmte Informationen im Rahmen seiner eigenen Kontrollverpflichtung, zum anderen können auch Supply-Chain-Fragestellungen wie Bestandskontrolle von beigegebenen Materialien beantwortet werden. Die Archivierungsdauer orientiert sich an den Vorgaben aus dem Qualitätsmanagement des Auftraggebers. Hier liegen die in der Praxis anzutreffenden Spannen zwischen 5 und 30 Jahren, wobei 10 Jahre eine durchaus übliche Archivierungsdauer darstellt.

### 4.3.6 Stabilitätsprüfung

Wenn die Freigabeanalytik durch den Auftragshersteller durchgeführt wird, erfolgen dort häufig auch die Stabilitätsstudien. Der Spezialfall

der Bulk-Stabilitätsprüfung wird i. d. R. bereits im Produkttransfer geregelt.

### 4.3.7 Inspektionen und Audits

Das Recht zum Audit durch den Auftraggeber bzw. die Erwartung von Behördeninspektionen werden i. d. R. im Vertrag festgeschrieben. Dabei sollte auf eine übliche Anzahl von Audittagen mit vertretbarer Frequenz (unabhängig von anlassbezogenen Audits) Wert gelegt werden. Es entstehen dem Auftragshersteller z. T. signifikante Aufwände bei der Bearbeitung solcher Audits und Behördeninspektionen.

### 4.3.8 Monitoring

Die Art der Monitoringaktivitäten durch den Auftraggeber sollte im Vertrag beschrieben sein. Auf diese Weise können Unklarheiten über den Aufwand beim Auftragshersteller beseitigt werden. Beispielsweise stellt eine Person des Auftraggebers vor Ort während der Produktion einen erheblichen Mehraufwand für den Auftragnehmer dar (Schreibarbeitsplatz, Betreuung).

### 4.3.9 Transportverantwortlichkeit

Die Verantwortlichkeit für den Transport muss eindeutig festgelegt werden. Auch bei der „Ex-Works“-Variante (die Verantwortlichkeit des Auftragsherstellers endet auf der Rampe vor Verladung des Produktes) muss geklärt sein, wer für die logistische Abwicklung, z. B. Bestellung der Spedition, Bereitstellung

und Aktivierung von Datenloggern verantwortlich ist. Eine unscharfe Formulierung führt im ungünstigsten Fall zur Beeinträchtigung der Produktqualität.

### 4.3.10 Informationsverantwortung

In den Verträgen finden sich häufig Vorgaben für die maximalen Zeiträume zur Information des Auftraggebers, z. B. im Falle von Abweichungen oder Reklamationen. Eine besondere Herausforderung für den Auftragshersteller sind kundenspezifische Verfahrensanweisungen, die für die Produkte des Auftraggebers verwendet werden sollen, z. B. OOS-Verfahren. Neben dem Schulungs- und Verwaltungsaufwand sind solche Anforderungen besonders schwierig umzusetzen: Zum einen dürfen diese Verfahrensanweisungen nicht im Widerspruch zu den unternehmenseigenen Prozessen stehen und zum anderen besteht die Herausforderung, diese im Zusammenspiel mit dem Auftraggeber auf aktuellem Stand zu halten. Daher sollten kundenspezifische Verfahrensanweisungen nur im begründeten Ausnahmefall zur Anwendung kommen.

Die Verantwortung für die Aktualisierung von Zulassungsunterlagen bzw. die für Änderungsanzeigen erwartete Dokumentation muss definiert werden.

Auszug aus dem GMP-BERATER, Kapitel 17 Tätigkeiten im Auftrag, GMP-Verlag Peither AG, Schopfheim, [www.gmp-verlag.de](http://www.gmp-verlag.de)

# ALLES RUND UM GMP

P T S  
TRAINING  
SERVICE



## VON EXPERTEN FÜR EXPERTEN

Sie sind bereits seit einigen Jahren im GMP-Umfeld tätig und möchten Ihr Wissen nun in einem Intensivtraining vertiefen? Oder Sie sind neu in der Branche und möchten die Grundlagen kennenlernen? Dann sind Sie bei uns genau richtig. Wir schulen seit über 30 Jahren Mitarbeitende im Bereich Pharma, GMP/GDP und Medizinprodukte. Unsere Experten machen aus Ihnen Experten.

- // GMP Grundlagen
- // Aktuelle Themen & Spezialthemen
- // Maßgeschneiderte Inhouse Schulungen
- // GMPodcast - GMP-Wissen für unterwegs



#weiterbildungistzukunft

[www.pts.eu](http://www.pts.eu)

# 3rd Party GMP-Audits

## Neue VDI-Expertenempfehlung

Thomas Peither<sup>1</sup>, Stefan Lakonig<sup>2</sup>, Dr. Rainer Oschmann<sup>3</sup>, Dr. Fatima Bicane<sup>3</sup>, Thomas Brückner<sup>4</sup>, Prof. Dr. Heribert Häusler<sup>5</sup>, Dr. Siegfried Schmitt<sup>6</sup>, Dr. Norbert Waldöfner<sup>7</sup> und Dr. Martin Follmann<sup>8</sup> • <sup>1</sup>GMP-Verlag Peither AG, Schopfheim, <sup>2</sup>Heacon Service GmbH, Berlin, <sup>3</sup>Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), Bonn, <sup>4</sup>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), Berlin, <sup>5</sup>Arbeitsgemeinschaft für pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV), Mainz, <sup>6</sup>Parexel Consulting, Uxbridge, <sup>7</sup>Blue Inspection Body GmbH, Münster, <sup>8</sup>Verein Deutscher Ingenieure e. V. (VDI), Düsseldorf\*)

## Zusammenfassung

Die Vorteile der Durchführung von Audits durch Dritte (3rd Party Audits) überwiegen ihre Risiken. Diese Vorteile liegen hauptsächlich in der Erfahrung und Qualifikation der Auditoren. Professionelle Auditoren führen Audits häufig effizienter und effektiver durch. 3rd Party Audits sind eine Realität – die in den EU-GMP-Guidelines oder ISO-Dokumenten bisher nicht adäquat berücksichtigt wird. Daher hat sich unter dem Dach des Vereins Deutscher Ingenieure (VDI) ein Expertengremium zusammengefunden, das mit der Expertenempfehlung VDI EE 6306 [1] erstmals Grundlagen für die Durchführung von 3rd Party GMP-Audits vorlegt.

## Einführung

GMP-Audits werden häufig an Dritte ausgelagert, dennoch wird diese Praxis in den Regelwerken nicht ausreichend beschrieben. Die ISO 19011:2018 regelt grundsätzlich das Auditieren von Managementsystemen und die ISO 17020:2012 das Inspektionswesen. Auch die EU-GMP-Guidelines beinhalten klare Aussagen, dass Zulieferer qualifiziert sein müssen.

In der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) findet sich im § 11 Abs. 2 [2] die Anforderung für Wirkstoffe, dass die „Qualifizierung von Lieferanten [...] im Rahmen des QM-Systems des verarbeitenden Betriebs nach schriftlich oder elektronisch festgelegtem Verfahren durchzuführen“ ist. Ferner ist in Abs. 3 zu lesen, dass diese „Überprüfungen des Herstellers vor Ort (Audits) durch

*hierzu ausreichend geschultes Personal des Arzneimittelherstellers“ erfolgt und schließlich, dass „anstelle eigener Audits [...] der Arzneimittelhersteller auf geeignete Kenntnisse Dritter zurückgreifen“ kann. Auch im § 16 Abs. 5 wird noch einmal auf sog. 3rd Party Audits referenziert, und zwar im Zusammenhang mit der Freigabe zum Inverkehrbringen durch die sachkundige Person. Diese muss sich „durch persönliche Kenntnisnahme oder durch Bestätigung anderer ausreichend sachkundiger und geeigneter Personen davon [...] überzeugen, dass der Hersteller in der Lage ist, in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis und entsprechend der Herstellungs- und Prüfanweisung herzustellen und zu prüfen.“*

Diese „ausreichend sachkundigen und geeigneten Personen“ sind heute häufig bei 3rd-Party-GMP-Audit-Organisationen beschäftigt.

Durch die fehlenden Anforderungen stellen sich Fragen in der Praxis:

- Wie bekommt man als kleines oder mittelgroßes Unternehmen qualifizierte Ressourcen?
- Wer ist im Einzelfall ausreichend sachkundig?
- Wo liegen die Grenzen der Unabhängigkeit von Auditierenden?
- Welche Berichtslegung ist sinnvoll?
- Was zeichnet einen guten Auditbericht aus?
- Wie gewährleistet man die angemessene Berücksichtigung von Vorgaben?

Der Vorteil von 3rd Party Audits sind meist qualifizierte Auditorinnen und Auditoren sowie strukturierte Abläufe. Professionelle 3rd-Party-Organisationen und deren Auditierende führen Audits oftmals effizienter und effektiver durch als Mitarbeitende, die 1 oder 2 Unternehmen im Jahr auditieren. Qualifizierte und erfahrene Auditoren werden dabei sowohl dem Auftraggeber als auch dem Auditee gerecht.

Im Frühjahr 2024 wird die neue VDI-Expertenempfehlung „VDI EE 6306 3rd Party GMP-Audits – Lieferantenaudits in der Pharmaindustrie“ [1] veröffentlicht. Diese wurde von einem engagierten und breit aufgestellten Gremium erstellt. Unter dem Dach des Vereins Deutscher Ingenieure (VDI) wurde diese Expertenempfehlung mit viel ehrenamtlichem Einsatz erarbeitet und mit Leidenschaft diskutiert. Das umfangreiche Fachwissen vieler Experten und aller Stakeholder hat maßgeblich zu dieser Empfeh-

<sup>1</sup> Gekürzter Beitrag aus Pharm. Ind. 2024;86 (3):224–228.

lung beigetragen, die auch im internationalen Umfeld die Anforderungen an sog. 3rd Party GMP-Audits erstmals dokumentiert. Der Dank geht an alle Mitglieder des Gremiums und insbesondere an Herrn Dr. Oschmann, der mit viel Einsatz den Vorsitz des Gremiums übernommen hat. Mitglieder des Richtlinienausschusses VDI EE 6306 sind:

- Dr. Rainer Oschmann, ehem. Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Vorsitzender Richtlinienausschuss
- Dr. Stefan Lakonig, Heacon Service GmbH, Wien, stellv. Vorsitzender Richtlinienausschuss
- Thomas Peither, GMP-Verlag Peither AG, Schopfheim, stellv. Vorsitzender Richtlinienausschuss
- Dr. Fatima Bicane, Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), Bonn, Berlin
- Thomas Brückner, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), Berlin
- Prof. Dr. Heribert Häusler, Arbeitsgemeinschaft für pharmazeutische Verfahrenstechnik e. V. (APV), Mainz
- Dr. Siegfried Schmitt, Parexel Consulting, Uxbridge
- Dr. Norbert Waldöfner, Blue Inspection Body GmbH, Münster
- Dr. Martin Follmann, VDI e. V., Düsseldorf

Die VDI EE 6306 beleuchtet den gesamten Prozess eines 3rd Party GMP-Audits. Den Prozessschritten werden einzelne Abschnitte im Kapitel 4 „Empfehlungen zum Ablauf von 3rd Party Audits“ gewidmet:

- 4.1 Dienstleistungsvertrag und Beauftragung
- 4.2 Qualifikation von Auditierenden
- 4.3 Arten von Audits
- 4.4 Vorbereitung von Audits
- 4.5 Durchführung von Audits
- 4.6 Nachbereitung von Audits
- 4.7 Erstellung von Audit-Berichten
- 4.8 Nachverfolgung von Audits
- 4.9 Abschluss von Audits
- 4.10 Übernahme von Auditberichten

## Anwendungsbereich

Im Kapitel 1 „Anwendungsbereich“ wird auf die Zielgruppen dieser Expertenempfehlung fokussiert: *„Die Expertenempfehlung soll angewendet werden für die Auditierung ausgelagerter Tätigkeiten gemäß EU-GMP-Leitfaden. Sie versteht sich als Hilfestellung für Unternehmen und Auditoren, um Mindestanforderungen und best-practice-Beispiele für die Durchführung und Kontrolle von GMP-Audits an die Hand zu geben.“*

*Diese Expertenempfehlung dient zur Standardisierung und Qualitätssicherung von Lieferantenaudits und beschreibt die Vorbereitung, Durchführung sowie Bewertung und Nachverfolgung von Audits durch Dritte (Ausgangsstoffe, Packmittel, Lohnherstellern (Auftragsherstellern) und Auftragslaboren) und dient der*

- Feststellung, ob die o.g. Lieferanten ein wirksames Qualitätssicherungssystem nach den jeweils zutreffenden regulatorischen Anforderungen unterhalten,
- Überprüfung der Erfüllung von qualitätsrelevanten Vorgaben des Auftraggebers,
- Festlegung qualitätssichernder Maßnahmen nach Beanstandungen oder Änderungen,
- Klärung der Nachverfolgung der vereinbarten Maßnahmen.

*GMP-Themen können bei Bedarf um weitere Aspekte aus dem pharmazeutischen Recht erweitert werden.“*

Darüber hinaus wird im Kapitel 2 „Normative Verweise“ auf Richtlinien und Gesetze verwiesen, die für das Verständnis der Expertenempfehlung erforderlich sind, wie z. B. der EU-GMP-Leitfaden.

In Kapitel 3 werden die Begriffe definiert, die in der Expertenempfehlung angewendet werden.

## Grundlagen zum Auditprozess

Die Expertenempfehlung führt durch den gesamten Auditprozess,

so wie er in der Praxis von der Expertengruppe wahrgenommen wird. Im Textteil werden dabei die grundlegenden Aspekte beleuchtet. Ein umfangreicher Anhang gewährleistet die Übertragbarkeit in die Praxis, denn er enthält viele Details und nützliche Hinweise für die Anwendung in der Praxis.

Im Abschnitt 4.1 „Dienstleistungsvertrag und Beauftragung“ wird auf die Grundlagen eingegangen. Die externe Vergabe von Audits ist eine ausgelagerte Tätigkeit im Sinne der EU-GMP-Richtlinien und bedarf, wie bereits die AMWHV andeutet, einer entsprechenden Form.

Auch hier gilt wie bei vielen Prozessen: Je besser die Aufgabenstellungen definiert und die Verträge formuliert werden, umso klarer erfolgt auch die Beauftragung und umso besser ist das Ergebnis. Die Expertenempfehlung geht auf die Anforderungen des Dienstleistungsvertrags, die Beauftragung und die Vertraulichkeitsvereinbarung ein. Dabei wird hervorgehoben, dass vor jedem einzelnen Audit konkrete Details schriftlich definiert werden müssen.

Im Abschnitt 4.2 wird die Qualifikation von Auditierenden umfassend behandelt. Bisher wurde lediglich die Sachkenntnis und Ausbildung von sachkundigen Personen in § 15 Arzneimittelgesetz (AMG) [3] sowie in der Verfahrensanweisung der ZLG (Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten) VAW 04110107 [4] erläutert – über Auditoren schwiegen die offiziellen Unterlagen.

In den Abschnitten „Allgemeine Anforderungen“, „Kenntnisse und Fähigkeiten“, „Kompetenz“, „Auditorentraining“, „Anforderungen an Auditteamleitung“, „Bewertung von Auditoren“, „Qualifizierung von Auditoren“ sowie „Unabhängigkeit und Interessenskonflikte“ werden die jeweiligen Aspekte kritisch beleuchtet und Empfehlungen ausgesprochen.

Die Experten empfehlen z. B. in Abschnitt 4.2.3 „Kompetenz“, großen Wert auf die kontinuierliche berufliche Weiterentwicklung der Auditoren zu legen. Sie unterstreichen die Notwendigkeit einer regelmäßigen Teilnahme an GMP- und GDP-Audits sowie der Kenntnis der relevanten und aktuellen GMP-Vorschriften, Normen und sonstigen Anforderungen als Schlüssel zur Aufrechterhaltung und Verbesserung der Kompetenz.

Dem Expertengremium war es besonders wichtig, in Abschnitt 4.2.8 die „Unabhängigkeit und Interessenskonflikte“ bei Audits hervorzuheben. Es ist entscheidend, potenzielle Interessenkonflikte auszuschließen und sicherzustellen, dass der Auditierende finanziell unabhängig vom auditierten Unternehmen ist.

Krisen dienen häufig als Treiber von Innovationen und so haben – bedingt durch die Corona-Pandemie – sog. Remote Audits einen Platz in der Pharma-Welt errungen. Im Abschnitt 4.3 werden daher die unterschiedlichen „Arten von Audits“ betrachtet. Während *Remote Audits* eine reine Fernprüfung darstellen, kombinieren *Hybrid Audits* Remote- und Vor-Ort-Prüfungen und ermöglichen damit eine umfassendere Beurteilung. *Shared Audits* werden von einem Team im Auftrag mehrerer Auftraggeber durchgeführt, während *Joint Audits* gleichzeitig von Auditoren verschiedener Auftraggeber durchgeführt werden. *Systemaudits* hingegen konzentrieren sich auf die Beurteilung eines gesamten Qualitätsmanagementsystems ohne einen spezifischen Produktbezug. Bei der Festlegung der Häufigkeit und des Umfangs eines *Wiederholungsaudits* werden die Kritikalität des Lieferanten oder Dienstleisters und die Compliance-Historie berücksichtigt. Die Expertenempfehlung geht dabei auch auf Details ein, wie bei den jeweiligen Auditarten eine hohe Qualität erreicht und gewährleistet werden kann.

### Vorbereitung, Durchführung, Dokumentation und Abschluss von Audits

In Abschnitt 4.4 werden die verschiedenen Aspekte der Auditvorbereitung behandelt. Besondere Bedeutung kommt hierbei der Berücksichtigung früherer Abweichungen zu. Es wird daher die Notwendigkeit einer systematischen Auswertung vorangegangener Audits unterstrichen.

Der Auditfokus bezieht sich auf die gezielte Untersuchung spezifischer Bereiche oder Prozesse innerhalb des zu auditierenden Unternehmens. Dies kann z. B. Bereiche mit hohem Risikopotenzial oder hoher Fehleranfälligkeit betreffen, die einer besonderen Überwachung bedürfen.

Die Erfahrung mit dem Lieferanten spielt eine entscheidende Rolle für das Verständnis der Organisationsstruktur und Prozesse, was wiederum die Effektivität des Audits entscheidend beeinflusst.

Gerade hier verbirgt sich einer der kritischen Punkte in Bezug auf 3rd Party Audits. Wie kann sichergestellt werden, dass die Auditoren über die notwendigen Informationen verfügen, um das Audit korrekt durchzuführen? Es darf nicht vergessen werden, dass das Ziel von Audits die Beurteilung einer konkreten Situation und einer ganz bestimmten Beziehung zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer ist. Wenn produkt- und projektspezifische Fragen, Probleme mit Abweichungen oder Out-of-Specification (OOS)-Ergebnissen nicht berücksichtigt werden (weil sie den Auditoren schlicht nicht weitergegeben wurden), wird das Audit seinen Anforderungen nicht gerecht. Wichtige Informationen des Auftraggebers müssen bei der Erstellung der Agenda entsprechend berücksichtigt werden.

Die Erstellung einer Auditagenda wird durch die Auditleitung und das Team empfohlen. Eine gut strukturierte und klar definierte Agenda ist

unerlässlich für einen effektiven und effizienten Auditprozess. Tipps zur praktischen Vorbereitung runden diesen Abschnitt ab.

In Abschnitt 4.5 wird die Durchführung von Audits behandelt. Grundsätzlich unterscheidet sich das Vorgehen bei 3rd Party Audits nicht von selbst durchgeführten Audits.

Es wird dabei auf die korrekte Kategorisierung von Abweichungen Wert gelegt, die während eines Audits festgestellt werden. Diese werden in 3 Kategorien eingestuft:

- kritische Fehler/Mängel,
- schwerwiegende Fehler/Mängel und
- sonstige Fehler/Mängel.

Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass mehrere miteinander verbundene schwerwiegende oder sonstige Fehler/Mängel kumulativ einen kritischen bzw. schwerwiegenden Fehler/Mangel darstellen können.

Die Rolle der Empfehlungen und Kommentare während des Audits werden auch behandelt. Diese können zur Verbesserung der Qualität beitragen und die Wahrscheinlichkeit zukünftiger Abweichungen verringern. Bei der Beschreibung von Beobachtungen sollte stets die Referenz der relevanten Auditkriterien genannt werden.

Um den Transfer und die Umsetzung in die Praxis zu erleichtern, liefert das Expertengremium im Anhang des Dokuments viele hilfreiche Tipps und Empfehlungen für die Auditdurchführung.

Das bedeutende Thema „Erstellung von Audit-Berichten“ wird ebenfalls in einem umfassenden Abschnitt der Expertenempfehlung behandelt. Diese Berichte sollen relevante Informationen optimal darstellen und an das auditierte Unternehmen innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens zur Stellungnahme geschickt werden. Eine mögliche Struktur eines Auditberichts wird vorgeschlagen und detailliert beschrieben. Auch auf den Umgang mit Zusatzinformationen und Präsentationen wird eingegangen

gen. Ein unabhängiger Experte sollte den Bericht gegenlesen, bevor die endgültige Version erstellt und an das auditierte Unternehmen gesendet wird. Die Verteilung und Archivierung der Berichte erfolgt gemäß den Anforderungen des Auditsystems des Auftraggebers. Alle Übermittlungen müssen bestehende Vertraulichkeitsvereinbarungen berücksichtigen. Bereits in einem früheren Kapitel wurde darauf Bezug genommen. Die Zeiten, in denen gedruckte Berichte mit der Post verschickt wurden, gehören wohl der Vergangenheit an. Doch das bedeutet, dass nicht nur Fragen der digitalen Unterschrift, sondern auch der Datenübermittlung entsprechend geklärt werden müssen.

Die „*Nachverfolgung von Audits*“ mit dem Umgang von Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen (CAPA) wird in Abschnitt 4.9 beschrieben. Hier gibt es eine Reihe von Möglichkeiten, die sich von Fall zu Fall unterscheiden können. Grundsätzlich sollte gelten, dass Lead-Auditoren auch den CAPA-Plan bewerten, da sie am nächsten an den Abweichungen sind. Die Frage, wie weit diese Nachverfolgung gehen muss, ob der CAPA-Plan ausreicht, ob auch Nachweise für die Durchführung (z. B. Kopien von SOPs, Bilder) eingefordert werden müssen oder ob die Überprüfung evtl. sogar im Rahmen eines Folgeaudits durchzuführen ist, bedarf einer eingehenden Bewertung.

## Übernahme von bereits durchgeführten Auditberichten

Im letzten inhaltlichen Abschnitt 4.10 wird die „*Übernahme von Auditberichten*“ diskutiert. Die Experten haben sich im Gremium zu diesem kontroversen Thema intensiv ausgetauscht. Dabei wird einer solchen Praxis für bestimmte Anwendungsbereiche zugestimmt. Ob ein bereits durchgeführtes Audit übernommen werden kann, „*ist eine individuelle und risikobasierte Entscheidung*“. Diese sollte im QS-System geregelt sein und muss vom entsprechenden Auftraggeber bewertet werden, so das Expertengremium. Gerade mit diesem Abschnitt ist die Expertenempfehlung für viele eine wertvolle Hilfe, um eine gängige Praxis für darin beschriebene Produktgruppen zu rechtfertigen.

## Fazit

Die Expertenempfehlung VDI EE 6306 „*3rd Party GMP-Audits – Lieferantenaudits in der Pharmaindustrie*“ schließt eine Lücke in der Landschaft der GMP-Richtlinien und -Empfehlungen. Grundlegende Anforderungen werden darin präzise und angemessen beschrieben. Das breit besetzte Expertengremium beleuchtet den gesamten Ablauf eines 3rd Party GMP-Audits und

greift auch kritische Themen auf, für die bislang noch keine Empfehlungen veröffentlicht wurden. Insbesondere der umfangreiche Anhang gibt viel praktische Unterstützung durch checklistenartige Auflistungen für die verschiedenen Abschnitte. Somit bleibt auch der Inhalt des Hauptteils gut lesbar. Es ist wünschenswert, dass diese Expertenempfehlung den Weg dorthin findet, wo 3rd Party GMP-Audits geplant, durchgeführt und bewertet werden.

## Literatur

- [1] Technologies of Life Sciences (Hrsg): 3rd Party GMP-Audits – Lieferantenaudits in der Pharmaindustrie (VDI EE 6306). Düsseldorf: Verein Deutscher Ingenieure; 2024. <https://www.vdi.de/richtlinien/details/vdi-ee-6306-englisch-3rd-party-gmp-audits>
- [2] § 11 Abs. 2. Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) vom 3. Nov. 2006 (BGBl. I S. 2523), die zuletzt durch Artikel 3a des Gesetzes vom 9. Aug. 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. [https://www.gesetze-im-internet.de/amwhv/\\_11.html](https://www.gesetze-im-internet.de/amwhv/_11.html)
- [3] § 15 Sachkenntnis. Arzneimittelgesetz (AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dez. 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 19. Jul. 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/\\_15.html](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_15.html)
- [4] Training, Beauftragung, Fortbildung und Bewertung der Qualifikation von GMP-Inspektorinnen und GMP-Inspektoren (VAW 04110107). Bonn: Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG); 2021. <https://www.zlg.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=2537&token=960a091f6ea216b4597e2c2a1245052da74351db>

# Good Machine Learning Practices in GxP regulated areas

An overview on regulatory and industry initiatives

Dr. Joerg Stueben<sup>1</sup>, Martin Heitmann<sup>2</sup> und Ingo Baumann<sup>3</sup> • <sup>1</sup>Boehringer Ingelheim International, Ingelheim, <sup>2</sup>d-fine GmbH, Grünwald, <sup>3</sup>Thescon GmbH, Coesfeld\*

## Abstract

With ChatGPT, machine learning has become a mass phenomenon: Within a very short time, the 1 million user mark was exceeded, with just in a few months reaching a user base of 100 million – from private use to writing birthday invitations for children to business use such as chatbots for knowledge management. Even if the application of machine learning methodology is not new, this momentum has led to a substantially higher awareness in the pharmaceutical industry – ranging from enthusiastic to skeptical reactions. At the same time, regulators have launched a number of initiatives dedicated to embedding artificial intelligence and machine learning methods in existing regulations for computerized systems. In this article, we provide an overview of these initiatives and reference further industry work regarding good machine learning practices and governance.

## Introduction

The first wholly AI-developed drug entered phase 1 trials in 2022 – though AI is not only about the high-flying breakthroughs regard-

ing new blockbusters or advances in the area of drug design for precision medicine. In fact, there are numerous use cases along the pharma value chain, supporting complex human assessment and decision making as well as control of automated processes. To name a few examples:

- Effective knowledge management, mastering the increasingly overwhelming mass of scientific knowledge and literature
- Novel methodologies to assess clinical data, e.g. for assessment of adverse reactions and the use of high-frequency data such as those from health trackers
- Reduction of energy consumption and optimization of yield supporting the transition to a more sustainable industry
- Novel ways of visual inspection to ensure product quality – without human operators in the loop
- Support in prioritization, classification and harmonization of information in pharmacovigilance

However, adoption of novel methodology in these areas was limited in the past in the pharma industry – reasons included

- data challenges, including the feasibility of high-quality, repre-

\* Gekürzter Beitrag aus Pharm. Ind. 2024;86 (5):460–465.

## Authors



Dr. Joerg Stueben



Martin Heitmann



Ingo Baumann

sentative and unbiased data of sufficient volumes

- skill challenges, including the recruiting of data science experts and the integration with further stakeholders such as Quality
- proving the business value of AI applications, including total cost of ownership in terms of development and model maintenance
- the impression of a "black box" nature of AI/ML-featured computerized systems, which hinders trust and comprehensiveness of model outputs as well as poses challenges to effective human oversight
- integration of governance of such computerized systems with the quality frameworks and life-cycle management

In addition, uncertainties regarding regulatory acceptance of AI/ML-featured computerized systems caused reluctance of adoption of these methodologies. While in the area of medical devices, the regulatory bodies FDA, Health Canada and MHRA provided guidance on Good Machine Learning practices already in 2021, clear regulatory guidance is currently being established in the area of pharma. Here, regulatory agencies chose a path of close interaction with the industry - to augment currently existing guidance such as in the 21 CFR Part 11 und EU GMP Annex 11, with a targeted approach on aspects where further guidance is required.

In this article, we

- provide an overview on current regulatory initiatives in this field and their implications on existing regulatory frameworks and guidance
- pair regulatory initiatives by practices and guidance developed across the pharma industry
- conclude with an outlook on regulatory trends and its implications for the industry to prepare for upcoming requirements.

## Regulatory Initiatives

Four years ago, an article was published in this journal on the various

opportunities to use AI in the regulated pharmaceutical industry. In the outlook, missing guidance on validation and usage of AI in the regulated industry was mentioned as one of the main impediments for wider adoption of such technologies. Has the situation changed four years later? Where are we now?

A number of white papers and legislation proposals have been issued in the meantime, dedicated to the Life Sciences. It is noteworthy though that albeit some of these contain a high level of detail, they still remain drafts. Others mention AI as an important tool, but instead of providing details and guidance, the reader is referred to annexes or amendments still to be published in the future. Often, reference is given to standard guidance from FDA (such as FDA 21 CFR Part 11), ICH (such as Q7, Q9, Q10, Q12) or EU (such as EMA/EU GMP Annex 11), but none of these documents refer to AI/ML at all.

## Summary and conclusion

Currently, regulations for AI/ML applications in the pharmaceutical sector are still in draft stages in Europe and the US, primarily focusing on overarching concepts such as trustworthiness and oversight rather than the validation perspective within the GxP framework. Given current reflection papers and cross-sector initiatives such as the European AI Act, Europe is trending towards stricter interpretations, whereas the FDA is showing a more progressive approach in enabling innovations. Given the global scope of operations of many stakeholders in the industry, we are recommending an overarching harmonization of regulatory expectations to foster wider adoption of AI and ML methodologies. In addition, it would be desirable for the corresponding requirements to be defined promptly in order to provide a reliable, harmonized and mandatory framework

to secure ongoing and planned developments and investments. In any case, we appreciate the openness and collaborative approach pursued by discussion and reflection papers that actively call for industry action and participation.

Given opportunities to comment on regulatory initiatives, companies are well advised not to observe these developments from a distance, but to actively join the discussion and exchange options offered by the regulators and the involved industry groups. Impact assessments and potential organizational adjustments should be considered. If there are not yet established organizational structures in place, the set up of a cross-functional task force or focus group on AI is highly advisable.

To this end, more hands-on, practical guidance is offered by industry initiatives on ISPE/GAMP level which are discussed in international settings including the voice and opinions of inspectors in the field, contributing to the building of knowledge and capabilities of various sides of the industry. Hence, further innovative concepts such as risk-based approaches, agility and critical thinking should be applied - given the iterative nature of typical AI and ML development methodologies. Thereby, informed decisions could be made regarding AI methodology, becoming a set of tools to select from where they may improve the balance of benefits and risks for patients: In fact, given a thorough assessment and regular re-evaluation of benefits and risks, it may also be seen as unethical not to investigate its potential in a range of areas. With wider acceptance of AI methodologies and a leveled regulatory playing field among regulators and the industry, the next wave of innovation can be mastered to contribute to objectives that matter for all of us: Thrive for sustainability, patient safety and innovative treatment options.

# Ablauf des Einwaageprozesses bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte

Dr. Christian Gausepohl<sup>\*)</sup>

## Zusammenfassung

Der Einwaageprozess ist eine sensible Stelle in der Prozesskette, denn Fehler, die hier gemacht werden, können später nicht mehr korrigiert werden. Bei der Einwaage stehen 2 Aspekte im Vordergrund:

- die Richtigkeit der Einwaage (qualitativ und quantitativ)
  - die Vermeidung von (Kreuz-)Kontaminationen und Verwechslungen
- Es gilt, die mit der Einwaage verbundenen Risiken durch bauliche und organisatorische Vorgaben zu minimieren.

### 1. Personal

Bei der Einwaage dürfen ausschließlich qualifizierte und befugte Personen tätig sein. Zuverlässigkeit ist in diesem kritischen Bereich von großer Bedeutung. Die Befugnis kann sich in der Vergabe von Benutzerrechten in den verwendeten Einwaagesystemen ausdrücken. Die Prüfung der Befugnis und die Rückmeldung der Tätigkeit an übergeordnete Systeme kann durch verschiedene Techniken sichergestellt werden.

### 2. IT-unterstützte Einwaage

Prinzipiell kann zwischen einer Einwaage ohne oder mit IT-Unterstützung unterschieden werden, wobei Einwaagen ohne jede IT-Unterstützung heute nur noch in Ausnahmefällen zu finden sein dürften. Für die Einwaage gilt als Maxime das sogenannte *4-Augen-Prinzip*, d. h. die Tätigkeit der einwiegenden Person wird je Einwaage von einer zweiten Person kontrolliert. Dieses Verfahren birgt für

die pharmazeutische Praxis dennoch ein hohes Risikopotenzial durch Übertragungs- oder Lesefehler.

IT-unterstützte Einwaagesysteme verringern das Risiko beim Einwaagevorgang. Voraussetzung für die Verwendung ist die Qualifizierung bzw. Validierung des Systems. Computergestützte Einwaagesysteme sind in verschiedenen kontrollierenden Ebenen einsetzbar.

### 3. Geräte und Hilfsmittel

Die beim Umgang mit den Rohstoffen verwendeten Geräte und Utensilien müssen den Anforderungen an Oberflächen in der pharmazeutischen Produktion entsprechen und z. B. folgende Eigenschaften aufweisen:

- inert
- kompatibel zu den zu verarbeitenden Materialien
- glatt
- keine Spalten oder Vertiefungen
- gut zugänglich für Reinigung, Desinfektion und Kontrolle
- leicht reinigbar
- funktionell

Darauf ist bei der Auswahl von produktberührenden Teilen wie Schau-

feldn, Dosiersystemen, Beschickungssystemen und Kupplungen zu achten.

Kleinteile wie z. B. Schaufeln sollten möglichst keine Schweißnähte zwischen Stiel und Pfanne oder Nieten, die eine Reinigung erschweren, aufweisen.

### 4. Bereitstellung der Ausgangsstoffe

Nach dem Einschleusen des Rohstoffs (entweder aus dem Lagerbereich oder Bereichen niedrigerer Reinheitsklassen) wird dieser in einer Bereitstellungszone zwischengelagert. Hier werden die Gebinde hinsichtlich Identität, Sauberkeit und Unversehrtheit geprüft. Bei produktspezifischer Verwiegung mehrerer Ausgangsstoffe sollten diese auftragsrein angeliefert werden.

### 5. Identifizierung der Gebinde

Die Identifizierung der Gebinde z. B. über Barcodes stellt eine zusätzliche Sicherheitsmaßnahme dar. Die Barcodes werden in der Regel im Rahmen des Wareneingangs aufgebracht. Durch Kopplung der Daten, z. B. mit denen des Lagerverwaltungssystems, kann eine Statusabfrage durchgeführt werden. Es kann also an dieser Stelle, unmittelbar vor der Einwaage, die Freigabe der Charge bzw. des Gebindes überprüft werden. Dies ist ebenso für das Verfalldatum durchführbar. Das Einscannen eines nicht freigegebenen Gebindes oder eines mit überschrittenem Verfalldatum

<sup>\*)</sup> Gekürzter Beitrag aus Pharm. Ind. 2023;85 (5):499–503.

kann dann zum Abbruch des Einwaagevorgangs führen.

Werden keine Scannersysteme verwendet, ist das 4-Augen-Prinzip erforderlich, um der Kritikalität des Prozessschrittes zu begegnen.

## 6. Zuordnung von Behältnissen und Waagen

Es ist möglich, dem Einwaagepersonal bestimmte Behältnisse zur Einwaage vorzugeben, z. B. im Rahmen einer produktspezifischen Anwendung (dedicated equipment) oder bestimmte Gebindetypen (Edelstahl- oder Kunststoffbehältnisse).

Es besteht die Möglichkeit, für bestimmte Einwaagen die Waagen festzulegen (z. B. Waagentyp oder Waagennummer). Dies kann für bestimmte Einwaagen von Bedeutung sein, z. B. durch Festlegen von ex-geschützten Räumen, Räumen mit bestimmter Reinheitsklasse, Einwaage von Rohstoffen mit extremen Schüttdichten (z. B. Aerosil). Ferner kann so sichergestellt werden, dass nur geeignete Waagen (Wägebereich, Genauigkeit) verwendet werden. Ohne Kontrolle durch ein IT-System ist diese Zuordnung manuell durchzuführen.

## 7. Durchführung und Kontrolle des Einwaagevorgangs

Bei der Öffnung der Ausgangsstoffgebinde ist besondere Vorsicht angebracht. Beim Öffnen von Sekundärverpackungen, z. B. Plastikcontainern, besteht das Risiko, dass ausgetretene Materialstäube auf der Innenseite – z. B. nach Beschädigungen im Musterzug – freigesetzt werden und die Umgebung und das Personal kontaminieren. Es ist empfehlenswert, für die unterschiedlichen Arten von Gebinden genau festzulegen, wie und mit welchen Hilfsmitteln diese geöffnet werden sollen, z. B. Messer. Diese Hilfsmittel können potenziell in Kontakt mit den Ausgangsstoffen kommen und sind daher entsprechend zu handhaben. Idealerweise können innenliegende Kunststoffbeutel zur

Entnahme so über den Rand der Gebinde gestülpt werden, dass diese abgedeckt sind, um Verunreinigungen zu vermeiden.

Die mit der Einwaage beauftragten Personen sollten jeden Rohstoff auch visuell begutachten, um mögliche Auffälligkeiten, Verunreinigungen, Verklumpungen etc. wahrzunehmen. Auch ein unterschiedliches Erscheinungsbild innerhalb eines Gebindes oder zwischen Gebinden der gleichen Charge eines Produktes sollten festgestellt und entsprechend dokumentiert werden.

## 8. Rücklieferung der Ausgangsstoffe

Restgebinde werden über die Bereitstellungszone üblicherweise dem Lager wieder zugeführt. Hierbei ist darauf zu achten, dass die Gebinde dicht verschlossen sind und die Qualität nicht z. B. durch Klebstoffe, die mit dem Produkt in Berührung kommen können, beeinträchtigt wird. Es sollte kein Produktstaub auf den Gebinden nach außen gelangen, aus Gründen der Arbeitssicherheit, aber auch zur Vermeidung von Verstreueffekten und Kreuzkontamination. Gegebenenfalls muss die Restmenge in geeignete Gefäße umgefüllt und ausreichend verschlossen werden. Für sensible Ausgangsstoffe ist die Rücklieferung mit Vorsicht durchzuführen, da ein Einfluss auf die Qualität des Ausgangsstoffes (z. B. bei starker Hygroskopie) vermieden werden muss.

## 9. Bereitstellung für die Produktion

Der EU-GMP-Leitfaden erlaubt eine Zwischenlagerung im Produktionsbereich in entsprechenden Lagerräumen (EU-GMP-Leitfaden Teil I, Kapitel 3.8). Die verworgenen Ausgangsstoffe sollten schnellstmöglich weiterverarbeitet werden. Dies ist aus Stabilitäts- sowie Laufzeitgründen verständlich. Es ist dafür Sorge zu tragen, dass es nicht zu einer Verstaubung der Gebinde kommen kann, die bei der Weiterverwendung die Produktqualität ge-

fährden könnte (z. B. beim Entleeren). Die Anforderungen an die Lagerungsweise entsprechen denen für die Bereitstellung zur Einwaage. Für die Standzeiten zwischen Einwaage und Produktion sollten Stabilitätsdaten vorliegen, die den Zeitraum rechtfertigen. Systemtechnisch muss sichergestellt sein, dass dieser Zeitraum überwacht wird und eine verspätete Verwendung ausgeschlossen ist.

## 10. Reinigung

Die Reinigung der Waagen und der Räume erfolgt nach jedem Einwaageauftrag, so dass ein Übertrag in den nachfolgenden Auftrag vermieden wird. Regelmäßig sind auch die Unterseiten der Waagenbrücken bzw. die Waagengruben zu reinigen, da hier ein verstärktes Risiko für eine Verkeimung besteht. Die Reinigung wird in Reinigungsprotokollen dokumentiert. Nicht nur bei der Herstellung steriler Arzneiformen, sondern auch bei der Einwaage in niedrigeren Reinheitsklassen muss ein regelmäßiges Monitoring über mikrobiologische sowie Partikelbelastungen im Raum durchgeführt werden. Ebenso ist es sinnvoll, die Oberflächen von befüllten Gebinden nach erfolgter Einwaage zu beproben, um den möglichen Kontaminationsgrad zu kontrollieren. Untersuchungen der Partikelzahlen „in operation“ werden im Rahmen der Qualifizierung durchgeführt, um die Effektivität der Lüftungssysteme im Prozess zu überprüfen. Ausgangsstoffe weisen aufgrund ihrer Herkunft und der nach Pharmakopöe zulässigen mikrobiologischen Grenzwerte eine z. T. hohe Keimzahl auf. Daher können produktspezifische Desinfektionsmethoden außer für den Wägebereich auch für den gesamten Raum notwendig sein. Sämtliche Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen sind in den Raumreinigungsprotokollen bzw. Logbüchern festzuhalten.

Auszug aus dem GMP-BERATER, Kapitel 11 Produktion (11.B.4 Ablauf des Einwaageprozesses), GMP-Verlag Peither AG, Schopfheim. [www.gmp-verlag.de](http://www.gmp-verlag.de)

# PUPSIT – Umsetzung der Anforderungen aus dem neuen EU-GMP-Annex 1

Rico Schulze<sup>1</sup> und Dr. Simone Biel<sup>2</sup> • <sup>1</sup>Sächsisches Staatsministerium für Soziales und gesellschaftlichen Zusammenhalt, Dresden, <sup>2</sup>Merck Life Science KGaA, Darmstadt<sup>\*)</sup>

## Zusammenfassung

Mit dem neuen Annex 1 ist der Pre-Use Post Sterilisation Integrity Test (PUPSIT) als GMP-Anforderung ins Bewusstsein von Arzneimittelherstellern und Überwachungsbehörden gerückt worden. Der vorliegende Beitrag beschäftigt sich mit den Gründen dieser Forderung und skizziert, wie eine Entscheidung für oder gegen den PUPSIT immer nur im Ergebnis der Betrachtung des konkreten Einzelfalls getroffen werden kann. Der Annex 1 lässt weder die Schlussfolgerung zu, dass der PUPSIT immer erforderlich ist, noch dass auf den PUPSIT grundsätzlich verzichtet werden darf.

## Renaissance eines alten Bekannten

Zu Beginn zunächst eine Quizfrage: Die meistdiskutierte Anforderung des neuen EU-GMP-Annex 1 ist

- so anspruchsvoll, dass sie erst ab Ende 2024 erfüllt werden muss,
- der rote Faden, der sich durch alle Kapitel dieses Dokuments zieht, oder
- ein alter Hut.

Klar, die richtige Antwort hängt davon ab, was man als „die meistdiskutierte Anforderung“ ansieht. Fällt die Wahl auf das Design, die Beladung und die Sterilisation von Gefriertrocknern, wäre a) richtig. Wer „Kontaminationskontrollstrategie“ (Contamination Control Strategy, CCS) und „Qualitätsrisikomanagement“ (QRM) bevorzugt, würde auf b) tippen. Die allermeisten Kolleginnen und Kollegen, die von den Autoren der vorliegenden Veröffentlichung befragt wurden, wählten al-

lerdings PUPSIT als das Top-Thema. Also c) – ein jahrzehntealter Hut, der mit der Überarbeitung des Annex 1 neue Bekanntheit erlangt hat. Oder sollte man besser sagen, dass die Anforderung überhaupt das erste Mal richtig zur Kenntnis genommen wurde?

PUPSIT steht für „Pre-Use Post Sterilisation Integrity Test“. Gemeint ist ein Test, mit dem die Unversehrtheit eines Sterilfilters sichergestellt

wird, nachdem der Filter nicht nur installiert, sondern auch sterilisiert wurde, bevor er zum Filtrieren des Produktes verwendet wird. Als GMP-Forderung befindet sich PUPSIT im ersten Satz des Kapitels 8.87 des neugefassten Annex 1 [1]:

„The integrity of the sterilised filter assembly should be verified by integrity testing before use (pre-use post sterilisation integrity test or PUPSIT), to check for damage and loss of integrity caused by the filter preparation prior to use.“

Die Forderung des Kapitels 113 der Vorgängerversion [2] klang ähnlich:

„The integrity of the sterilised filter should be verified before use and should be confirmed immediately after use by an appropriate method such as a bubble point, diffusive flow or pressure hold test.“

Dass die bisher schon geltende PUPSIT-Anforderung in der Vergan-

## Autoren



Rico Schulze



Dr. Simone Biel

<sup>\*)</sup> Gekürzter Beitrag aus Pharm. Ind. 2024;86 (2):118–123.

genheit auch bei den Überwachungsbehörden nicht immer Beachtung fand und oft nur im Ausnahmefall vollzogen wurde, ist bekannt. Diese Lücke wurde spätestens publik, als über den PUPSIT als vermeintlich neue Forderung im Rahmen der Überarbeitung des Annex 1 leidenschaftlich diskutiert wurde. Ist das Aus-der-Versenkung-Auftauchen dieser Forderung etwa dem Umstand geschuldet, dass sie erst mit der Novellierung unter einer einprägsamen Abkürzung bekannt wurde?

Übrigens, nach der Vorgängerversion war der PUPSIT ausnahmslos gefordert, der neue Annex 1 hingegen erkennt an, dass es auch Ausnahmen geben kann. Mit anderen Worten: Als der PUPSIT Pflicht war, wurde eher lax gehandelt; jetzt, wo auch Ausnahmen zulässig sind, nimmt die Diskussion mitunter irrationale Züge an.

Über diese „Ausnahmen“ wird später noch zu reden sein.

## Warum überhaupt einen PUPSIT?

Die bevorzugte Methode der Sterilisation von flüssigen pharmazeutischen Produkten ist die Sterilisation im Endbehältnis, z. B. durch Autoklavieren. Nur wenn das Produkt aus (wissenschaftlich) nachvollziehbaren Gründen nicht für eine Sterilisation im Endbehältnis infrage kommt, darf es sterilfiltriert werden.

Bei der Sterilfiltration kommen Filter zum Einsatz, die im Glossar des neuen Annex 1 wie folgt definiert werden:

*„A filter that, when appropriately validated, will remove a defined microbial challenge from a fluid or gas producing a sterile effluent. Usually such filters have a pore size equal or less than 0.22 µm.“*

Die Eignung eines Sterilfilters ist nicht nur über seine Porengröße von üblicherweise 0,22 µm (oder 0,2 µm, was gleichbedeutend verwendet werden kann) definiert, sondern vielmehr über sein Rück-

haltevermögen von Bakterien. Hier sind – außer den Filtermembran-Eigenschaften – die Filterfläche, das Produktvolumen, weitere Prozessparameter und natürlich auch die Bakterienlast vor der Filtration entscheidend. Das Rückhaltevermögen von Bakterien unter bestimmten Prozessbedingungen muss bestätigt – also „appropriately validated“ – werden. Zur Sicherung der Produktqualität sind darüber hinaus noch weitere wichtige Aspekte zu beachten: So sollen Bestandteile der zu filtrierenden Flüssigkeit z. B. nicht vom Filtermaterial adsorbiert werden; ebenso dürfen Filterbestandteile nicht aus dem Filter herausgelöst werden und in Form von „Leachables“ oder Partikeln im Produkt auftauchen.

Filtervalidierung ist gut, Kontrolle ist sinnvoll: Dass ein Filterintegritätstest nach erfolgter Filtration die Sterilitätssicherheit (der neue Annex 1 verwendet hierfür den Begriff „sterility assurance“) erhöht, erschließt sich ohne weitere Erläuterung. Mit diesem Test wird nachgewiesen, dass der verwendete Filter nach seinem Einsatz in Bezug auf die Porengröße der Spezifikation entspricht, d. h. keinen Defekt hatte. Er war daher in der Praxis auch schon bisher üblich.

Was jedoch, wenn der Filter vor seinem Einsatz bereits einen Defekt aufweist? In den allermeisten Fällen dürfte dies zumindest unter dem Aspekt der Arzneimittelsicherheit unproblematisch sein, zumindest, wenn der Fehler durch den Integritätstest nach Filtration festgestellt wird. Beim Hersteller verbleibt dann ein wirtschaftliches Risiko, das im ungünstigsten Fall zu einem Versorgungsengpass für den Patienten führen kann.

Ein Problem für die Sterilitätssicherheit stellt ein mangelhafter Filter lediglich dann dar, wenn der Defekt nach erfolgtem Einsatz nicht mehr festgestellt werden kann, also der Filter den Integritätstest nach Filtration der Flüssigkeit fälschlicherweise bestehen würde. Eine sol-

che „Maskierung von Filterfehlern“ ist selten, aber nicht ausgeschlossen. Sie wurde in Einzelfällen in der Praxis beobachtet und ist in der Literatur beschrieben.

Die Rationale für die PUPSIT-Forderung ist somit nicht bloß theoretischer Natur. Sie wurde im Fragen-und-Antworten-Katalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur [3] bereits 2007 deutlich betont. Auf die Frage: „How should the integrity of sterilising filters be verified?“, wurde nicht nur der Maskierungseffekt, sondern auch der Filtersterilisationsprozess mit seinen Stressfaktoren Temperatur und Druck als vermutlich wichtigster Grund für Filterfehler hervorgehoben:

*„The filter-sterilisation process may be physically stressful for the filter. For example, high temperatures during the process may cause the filter to distort, potentially leading to fluid pathways that allow the passage of particles greater than 0.2 µm in size. The performance of a filter can improve with use, as particles begin to block individual pathways and remove larger pathways that smaller particles could successfully navigate [...]“*

Ein „echter“ PUPSIT (nochmal: „pre-use post sterilisation“) besteht daher immer aus der in Abb. 1 dargestellten Abfolge. Bei dem aus verschiedenen und im Einzelfall auch nachvollziehbaren Gründen in der Praxis vergleichsweise häufig gewählten Modell „Integritätstest A Filtersterilisation A Sterilfiltration A Integritätstest“ handelt es sich nicht um einen PUPSIT im Sinne des Annex 1. Ein bestandener Integritätstest vor der Filtersterilisation bestätigt lediglich, dass der Filter vor der Installation integer war und während des Vertriebs und der Lagerung keine Schäden erlitten hat. Mit einem PUPSIT hingegen gelingt der Nachweis, dass der sterilisierte Filter integer ist und korrekt installiert wurde.

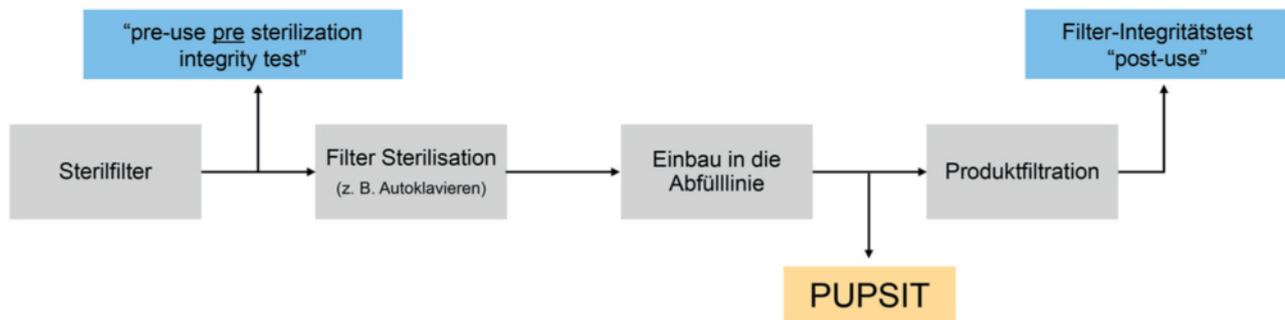


Abbildung 1: PUPSIT im Sinne des Annex 1 (Quelle: Merck).

## Was erwartet der Inspektor noch?

Unabhängig vom PUPSIT existieren im Zusammenhang mit der Sterilfiltration weitere Forderungen, auf die Augenmerk zu legen ist.

So sind sämtliche Prozesse vorab in Verfahrensanweisungen festzulegen, ihre Durchführung ist lückenlos zu dokumentieren. Die Rückverfolgbarkeit der jeweils verwendeten Filter muss gewährleistet sein.

Für die Produktqualität entscheidende Verfahren müssen geeignet sein, was durch eine förmliche Validierung initial und in regelmäßigen Abständen auch wiederholt nachzuweisen ist. Bei diesen Verfahren zum Einsatz kommende Ausrüstungen müssen qualifiziert sein – ohne ein Prüfgerät, dessen Eignung nachgewiesen wurde, wird die Filterintegrität weder als PUPSIT noch nach erfolgter Sterilfiltration zu belegen sein.

Prüfungsintervalle bei mehrfach verwendeten Filtern sind ebenso

wie die Anzahl der Wiederverwendungen und Sterilisationszyklen sinnvoll festzulegen. Zur Dokumentation empfiehlt sich, ein Filterlogbuch zu führen.

Außer der Einhaltung der geltenden GMP-Anforderungen prüfen Inspektoren auch, ob ein Arzneimittel in Übereinstimmung mit der zugrunde liegenden Zulassung hergestellt wird.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, dass der neue Annex 1 in Bezug auf den PUPSIT über die Anforderungen in anderen Rechtsräumen hinausgeht. So heißt es z. B. im „Aseptic Guide“ der U.S. FDA [4], dass ein Filterintegritätstest vor dem Prozess durchgeführt werden „kann“, nach erfolgter Filtration jedoch durchgeführt werden „muss“. Ob zukünftig eine Angleichung der Anforderungen erfolgen wird, bleibt abzuwarten. Dass der neue Annex 1 durch die U.S. FDA mitbeschlossen wurde, kann allenfalls als Anzeichen für eine mögliche Harmonisierung verstanden werden.

## Literatur

- [1] The Rules Governing Medicinal Products in the European Union/Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use/Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products; [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825\\_gmp-an1\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf)
- [2] EudraLex/The Rules Governing Medicinal Products in the European Union/Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice/Medicinal Products for Human and Veterinary Use/Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version); [https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2008\\_11\\_25\\_gmp-an1\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2008_11_25_gmp-an1_en_0.pdf)
- [3] European Medicines Agency. Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers; <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers#eu-gmp-guide-annexes-supplementary-requirements-annex-1-manufacture-of-sterile-medicinal-products-section>
- [4] Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice, September 2004; <https://www.fda.gov/media/71026/download>

# INHOUSE SCHULUNGEN

Ihre maßgeschneiderte Schulung  
mit unseren Experten

P T S  
TRAINING  
SERVICE



// Betriebsinterne Schulungen  
in Ihrem Unternehmen

// Digitale Live-Schulungen

// Digitales Lernen on Demand  
als E-Learning

// Onboarding Kurse

// Nachschulungen



P T S  
TRAINING  
SERVICE



# 30. GMP KONFERENZ

06.-07.11.2024 | KÖLN