



PharmaCongress 2025

Nicht nur, aber auch Annex 1

Impression vom
PharmaCongress 2024



Axel Schroeder, Director
Operations, Concept Heidelberg

Die aseptische Herstellung von Arzneimitteln hat in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte erfahren, sowohl in Bezug auf regulatorische Leitlinien als auch auf technologische Entwicklungen. Das hat Auswirkungen in einer Vielzahl von Bereichen der pharmazeutischen Herstellung und Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle.

Im August 2022 wurde der Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens zur Herstellung steriler Arzneimittel umfassend überarbeitet. Die neuen Anforderungen traten am 25. August 2023 in Kraft und zielen darauf ab, die Sterilität und Qualität von Arzneimitteln zu verbessern. Ein spezifischer Abschnitt zu Gefriertrocknung und Produkttransfer wurde bis zum 25. August 2024 verbindlich.

Auch andere für bestimmte Arten der aseptischen Herstellung relevante Leitlinien wurden aktualisiert. Zum Beispiel überarbeitet die ADKA (Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker) ihre Leitlinien zur „Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln in der Krankenhausapotheke“ aus dem Jahr 2016 sowie zur „Aseptischen Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia“ von 2012. Diese Aktualisierungen sollen den gestiegenen Anforderungen an die Qualitätssicherung gerecht werden und die Patientensicherheit erhöhen.

Technologische Entwicklungen

Technologisch hat sich der Einsatz von Barrier-Isolatoren und Restricted Access Barrier Systems (RABS) etabliert. Diese Systeme bieten physische Barrieren zwischen dem Produkt

und dem Bedienpersonal, wodurch das Kontaminationsrisiko signifikant reduziert wird. Isolatoren gewährleisten eine vollständige Trennung des Arbeitsbereichs von der Umgebung, während RABS einen kontrollierten, aber weniger abgeschotteten Zugang ermöglichen. Im neuen Annex 1 werden Isolatoren und RABS mehr oder weniger gleichgesetzt und entsprechende Systeme als Grundvoraussetzung für eine Neuzulassung gesehen. Die Trennung des aseptischen Prozesses vom Bedienumfeld wird praktisch obligatorisch.

Dabei kommen gerade für die kleinen Chargen im Bereich der Zell- und Gentherapie auch neue Konzepte, z.B. von automatisierten, handschuhlosen Isolatoren mehr und mehr in Betracht.

Wirkung auf vielen Ebenen

Allerdings hat die Implementierung strengerer EU-Vorschriften nicht nur Auswirkungen auf Technologie und Herstellprozess. Zumindest kurzfristig führte die Verschärfung der Good Manufacturing Practice (GMP)-Leitlinien auch an manchen Stellen zu Produktionsengpässen bei essenziellen medizinischen Lösungen wie sterilen Kochsalzlösungen.

Viele Hersteller konnten die erhöhten Anforderungen nicht erfüllen, was zu Lieferengpässen und Verzögerungen bei medizinischen Eingriffen führte.

Zusammenfassend haben die aktuellen Entwicklungen im Bereich der aseptischen Herstellung von Arzneimitteln sowohl die Qualität und Sicherheit der Produkte erhöht als auch neue Herausforderungen für Hersteller und Gesundheitseinrichtungen geschaffen. Die kontinuierliche Anpassung an neue Leitlinien und technologische Innovationen bleibt daher essenziell.

Themen des PharmaCongress 2025

Der PharmaCongress 2025 und die begleitende PharmaTechnica widmen sich den Entwicklungen in den klassischen Themenbereichen wie Aseptic Technologies, Isolators and Barrier Systems bis hin zu Single Use Systems. Daneben greift das Branchenevent aber auch „moderne“ Themen wie die Digitalisierung und Anwendung von künstlicher Intelligenz, die Anforderungen bei ATMPs bzw. Zell- und Gentherapeutika auf. Insgesamt stehen Teilnehmerinnen und Teilnehmern acht Konferenzen zur Auswahl, zwischen denen sie jederzeit auch zu einzelnen Vorträgen wech-



Impression der Ausstellung
PharmaTechnika 2024

seln können. Neu beim PharmaCongress sind folgende zwei Konferenzen.

Medizinischem Cannabis – Anbau, Verarbeitung, Systeme & Technologie

Zwei Vorträge dieser Konferenz befassen sich mit behördlichen Anforderungen, einmal aus der Perspektive eines GMP-Inspektors und zum anderen mit Aktuellem aus der Cannabisagentur.

- Herausforderungen und Erfahrungen aus aktuellen GMP-Inspektionen, Dr. Rainer Gnihl, Bezirksregierung von Oberbayern
- Aktuelles von der Deutschen Cannabisagentur, Referent der Deutschen Cannabisagentur (BfArM)

Folgende weitere Inhalte werden in der Konferenz behandelt:

Medizinisches Cannabis ist in mehreren Ländern auf der ganzen Welt verschreibungsfähig geworden, was zu einem Bedarf an Herstellern führt, die Apotheker und Ärzte mit der neu legalisierten Droge beliefern. Aber was gilt als medizinisches Cannabis? Und welche Aspekte müssen bei CBD-Produkten beachtet werden?

In der Zwischenzeit wurden europäische Pharmakopöe (Ph. Eur.) Monographien erstellt und implementiert, die die Qualitätsanforderungen für Cannabisblüten (als API oder zur direkten Verschreibung an Patienten) und für Cannabidiol (CBD) beschreiben.

Darüber hinaus hat die United States Pharmacopeia (USP) vor kurzem mehrere Entwürfe für Monographien zu Cannabisblüten und CBD herausgegeben, die Qualitätsstandards und Prüfverfahren enthalten. Diese neuen Standards zielen darauf ab, die gleichbleibende Sicherheit und Qualität von Cannabisprodukten für medizi-

nische Zwecke zu erreichen. Die Monographien befassen sich mit verschiedenen Aspekten, wie z.B. den zulässigen Spezifikationen für Wirkstoffe, den Grenzwerten für mikrobielle Kontaminationen, der Prüfung auf Verunreinigungen und den Kennzeichnungsvorschriften. Die Aktualisierungen spiegeln das Bemühen wider, sicherzustellen, dass Cannabisprodukte die gesetzlichen Anforderungen erfüllen, insbesondere für die medizinische Verwendung. Darüber hinaus zielen die Überarbeitungen darauf ab, die Qualitätsstandards für Cannabis an die für andere pflanzliche Arzneimittel anzugleichen, um eine sichere und wirksame Verwendung zu unterstützen. Zudem wird die GACP-Leitlinie der EMA (Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) of starting materials of herbal origin) derzeit überarbeitet. Es wird erwartet, dass die überarbeitete Version spezifische Anforderungen für den Innenanbau enthält wird.

Um den weltweiten Vertrieb von medizinischem Cannabis zu vereinfachen, wäre eine Harmonisierung der Monographien der verschiedenen Arzneibücher wünschenswert. Es stellen sich jedoch noch Fragen, denn:

- Derzeit gibt es keinen harmonisierten „EU-GMP-Cannabis-Standard“ oder „Globalen GMP/GACP-Standard“ für medizinisches Cannabis (Wirkstoff/pflanzliches Arzneimittel).
- Die Ph. Eur. Cannabisblüten- und CBD-Monographien sind derzeit nicht mit den entsprechenden USP-Monographien (Entwurf) harmonisiert.
- Hinsichtlich der Qualitätsanforderungen für Cannabisextrakte (pflanzliche Arzneimittelzubereitung) existieren bisher nur nationale Monographien. Daher müssen neben den EU-GMP auch die nationalen Vorschriften, Leitlinien und Arznei-

buchmonographien befolgt und angewendet werden. Die Konferenz wird sich daher insbesondere mit folgenden Themen befassen:

- GACP/GMP/GDP-Anforderungen für medizinisches Cannabis
- Erfahrungen aus aktuellen GMP-Inspektionen
- Anbau unter GACP
- Anforderungen an die Trocknung
- GMP-Zertifizierung für den Export
- Gebäude- und Anlagendesign
- Qualifizierung/Validierung
- Fallstudien
- Gewonnene Erkenntnisse

Cleanroom Challenges in Ongoing Operations

Auch wenn RABS und Isolatoren eine zunehmende Rolle spielen, sind klassische Reinnräume noch lange nicht obsolet. Außer bei Neubauten sind ja bestehende Produktionseinheiten mit klassischen A in B Reinnraumkonzepten immer noch vielfach in Anwendung.

Der Kongress 2025 wird als zweiten neuen Konferenztrack das Thema Reinnraum-Verbrauchsmaterialien und laufender Betrieb aufgreifen. Dieser Track befasst sich mit den Fragen von Reinnraummaterialien und deren Tauglichkeit, Routinekontrollen (z.B. Monitoring) und Fragen der laufenden Hygiene.

Gerade sogenannte „Cent“-Einmalartikel im Personalbereich wie Häubchen, Handschuhe, Mundschutz oder Überziehschuhe oder im Produktionsbereich wie Tücher, Wischbezüge oder zugehörige Produkte wie Reinigungs- und Desinfektionsmittel sind oft unterschätzte aber wichtige Faktoren bei der Sicherstellung der Qualität der hergestellten Produkte. Falsche Auswahl oder nicht korrekte Anwendung kann

die Quelle für unerwünschte Kontaminationen sowohl mit Partikeln als auch mit Mikroorganismen sein.

Deshalb nimmt der Kongress sich dieses Themas an. Experten zeigen nötige Kriterien und Anforderungen an die verwendeten Produkte auf. Außerdem werden hilfreiche Richtlinien für diesen Bereich vorgestellt, und ein GMP-Inspektor erläutert die Erwartungen aus der Sicht des Inspektors.

Themen rund um die moderne Herstellung

European Aseptic Technologies – Annex 1 Conference

Mit der Veröffentlichung der Neufassung des EU-GMP-Leitfadens Annex 1 im August 2022 haben sich einige Anforderungen bei der Herstellung steriler Arzneimittel deutlich verschärft bzw. sind neu hinzugekommen. Deren Umsetzung stellt Betriebe häufig vor erhebliche Herausforderungen. Wie Inspektoren diese neuen Anforderungen interpretieren und im Rahmen von Inspektionen überprüfen, wird einer der Schwerpunkte der Konferenz sein.

Die Umsetzung (neuer) Anforderungen des Annex 1 in pharmazeutischen Betrieben gestaltet sich bei einigen Vorgaben schwierig. Wie geht man pragmatisch mit Vorgaben zum Quality Risk Management (QRM) in der aseptischen Herstellung um; was erwartet man bei der Etablierung einer Contamination Control Strategy (CCS); wie sieht die betriebliche Umsetzung der PUPSIT-Anforderungen bei der Sterilfiltration aus; wie sind Ready-To-Use (RTU) Materialien und deren Lieferanten im Hinblick auf die Compliance neu zu betrachten? Welche Anforderungen an die Lieferantenbewertung stellen sich neu und was beinhaltet eine solche Bewertung aus der Sicht eines Inspektors? Die Beantwortung und Diskussion dieser Fragen wird ein weiterer Schwerpunkt der Konferenz sein.

Letztlich sind viele der neuen Annex 1-Vorgaben auch technisch in den Betrieben zu implementieren. Hierzu werden verschiedene Fallstudien aus internationalen pharmazeutischen Unternehmen wie z.B. Sanofi, Johnson and Johnson, Siegfried Hameln und Boehringer Ingelheim vorgestellt, die neben der technischen Umsetzung auch neue technologische Trends bei der Herstellung von Parenteralia betrachten.

Trends in Barrier Systems & Robotics

Mit der Veröffentlichung des neuen EU GMP-Leitfadens Annex 1 im August 2022 haben auch im Bereich Barriere-Systeme (RABS und Isolator) neue Anforderungen Einzug gehalten. Designanforderungen wurden formuliert, insbesondere in Hinblick auf das „First Air Prinzip“. Anforderungen an den Reinraum-Hintergrund sind verschärft worden. Erstmals sind spezifische Vorgaben zu RABS (Restricted Access Barrier System) aufgenommen worden; dito Vorgaben für den Handschuhstest und für den Dekontaminationsprozess.

Teilweise erfordern diese Vorgaben technische Anpassungen der Ausrüstung und der

Reinraum-Umgebung. Neue Ansätze wie die Integration von Robotern in die Barriere-Systeme und auch die Etablierung handschuhloser Systeme halten mehr und mehr Einzug in die pharmazeutische Produktion und sind Antworten auf die erhöhten Anforderungen sowohl an die Hygiene als auch an die Kontaminationssicherheit.

Verschiedene Fallstudien von großen pharmazeutischen Unternehmen stellen im Rahmen des „Trends in Barrier Systems & Robotics“-Tracks aktuell realisierte Ansätze und Lösungen vor. Im Mittelpunkt stehen hier Dekontaminationsprozesse (E-Beam und H₂O₂-Dekontamination) und handschuhlose Isolatoren.

Digitalisation & Artificial Intelligence

Die Digitalisierung und der Einsatz „Künstlicher Intelligenz“ ist auch in der Pharmazeutischen Industrie nicht mehr aufzuhalten. Deren Einsatz verspricht im GMP-Umfeld sowohl eine Qualitäts- und Effizienzsteigerung als auch die Optimierung von Prozessen. Aber aller Anfang ist schwer.

Bedarfsanalysen und Zieldefinitionen, Datenintegration und Datenaufbereitung und die Auswahl der richtigen KI-Methoden sind nur der Anfang. Nach Pilotphasen stehen die Integration und die Skalierung der Lösungen an und auch die Einbeziehung der Mitarbeiter ist nicht zu unterschätzen. Hinzu kommen regulatorische Rahmenvorgaben und GMP-Anforderungen, die häufig nicht (mehr) zu den aktuellen technologischen Entwicklungen passen, aber trotzdem zu beachten sind. Wie geht man mit diesen Bedingungen um?

Mehrere pharmazeutische Unternehmen sind mittlerweile mit ersten Projekten gestartet und stellen entsprechende Ergebnisse und Erfahrungsberichte im Rahmen des „Digitalisation & Artificial Intelligence“-Tracks beim Pharma-Congress 2025 vor. Was war die Ausgangssituation; welche Knackpunkte waren im Rahmen der Projekte zu lösen und welche „Lessons learnt“ wurden gemacht; Fragen über Fragen mit vielen interessanten und spannenden Antworten in den vorgestellten Fallstudien.

Zu diesem Themenbereich gehört auch die Key Note am ersten Konferenztag: Artificial Intelligence (AI) in Manufacturing and Quality at Sanofi
Dr Maite Durrenbach, Chief Quality Officer, Sanofi

„Single-Use-Systems in Sterile & Biomanufacturing“

Diese Konferenz bietet eine umfassende Plattform, um sich über die neuesten Entwicklungen und Anwendungen von Single-Use-Technologien (SUT) in der pharmazeutischen Produktion zu informieren. Von der biopharmazeutischen Herstellung bis zur sterilen Arzneimittelproduktion stehen flexible und kosteneffiziente Lösungen im Mittelpunkt.

Single-Use-Systeme bieten enorme Vorteile, darunter deutlich geringere Investitionskosten im Vergleich zu Edelstahlanlagen, kürzere Bauzeiten und eine schnellere Skalierbarkeit, die insbesondere für kleine Chargen und ATMPs unerlässlich ist. Gleichzeitig bietet die Veranstal-



tung die Möglichkeit, sich mit den regulatorischen Herausforderungen und praktischen Fragen dieser Technologie auseinanderzusetzen.

Besonders spannend sind die Einblicke in aktuelle regulatorische Entwicklungen an SUS, die auch von Seiten eines GMP-Inspektors aufgezeigt und bewertet werden. Wissenschaftliche Vorträge beleuchten den innovativen Einsatz von Einwegprodukten in vor- und nachgelagerten Prozessen, Formulierungen und Fill-and-Finish-Anwendungen. Auch das Thema Qualitätssicherung wird eingehend behandelt: Von Partikelkontrollen über Studien zu auslaugbaren/extrahierbaren Stoffen bis hin zur Sicherstellung der Sterilität erhalten Teilnehmerinnen und Teilnehmer praktische Empfehlungen, wie sie SUT effektiv und sicher einsetzen können. Fallstudien von führenden Unternehmen wie Merck, Sanofi und BioNTech werden veranschaulichen, wie SUT erfolgreich in Produktionsprozesse integriert werden kann und welche Erfahrungen bei der Implementierung gemacht wurden.

Diese Konferenz bringt Experten aus Industrie, Wissenschaft und Behörde zusammen, um Schlüsselthemen wie Qualität, Skalierbarkeit und Risikomanagement zu diskutieren und konkrete Lösungen vorzustellen.

Advanced Therapy Medicinal Products

Die Fortschritte in der Entwicklung und Herstellung von ATMPs markieren einen bedeutenden Wendepunkt in der modernen Medizin. ATMPs umfassen innovative Therapien wie CAR-T-Zelltherapien, Stammzelltherapien, virale Vektoren (AAVs, Lentiviren, Adenoviren), Plasmid-DNA-Technologien und Tissue Engineering. Diese zukunftsweisenden Ansätze bieten neue Perspektiven für die Behandlung schwerer und oft unheilbarer Krankheiten. Die steigende Anzahl an Neuzulassungen von solchen Therapien

Sustainability/Green GMP

Abgerundet wird der Kongress durch eine zweitägige Vortragsreihe zum Thema Nachhaltigkeit in der pharmazeutischen Herstellung und Quality. Dort kommen sowohl relevante Änderungen von wichtigen Regularien wie Energieeffizienzgesetz (EnEFG) oder die EU-Verordnung über fluorierte Treibhausgase als auch Projekte und Strategien in den Firmen zur Vorstellung und Diskussion, unter anderem auch im Vortrag Sustainability Strategy at Pekana von Dr Marius Beyersdorff und Gabriele Brutscher. Pekana ist einer der Preisträger des Nachhaltigkeitspreises von Pharma Deutschland (ehemals BAH).

Um in die genannten Themen tiefer einzusteigen, bietet Ihnen der PharmaCongress 2025 insgesamt acht Konferenzen, rund 100 Fachbeiträge und eine Ausstellung mit rund 120 Ausstellern.

**Genauerer finden Sie auf der Website von
GMP PharmaCongress &
GMP PharmaTechnica 2025 unter:
www.pharma-congress.com**

Quellen und Literatur:

<https://www.gmp-navigator.com/gmp-news/geschäft-der-revidierte-eu-annex-1-ist-veroeffentlicht>

<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/aktualisierte-adka-herstellungsleitlinien-in-sicht-147429/?utm>

<https://www.chemanager-online.com/news/auswirkungen-des-neuen-annex-1-auf-die-sterile-abfuellung>

<https://www.chemanager-online.com/produkte/zukunftsweisende-handschuhlose-produktionszelle-von-syntegon>

<https://www.welt.de/wissenschaft/article253933168/Medikamentenmangel-Wie-neue-EU-Regeln-nun-Infusions-Loesungen-knapp-werden-lassen.html?utm>

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, https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf

Good agricultural and collection practice for starting materials of herbal origin - Scientific guideline

<https://www.ema.europa.eu/en/good-agricultural-collection-practice-starting-materials-herbal-origin-scientific-guideline>

Gene therapy medicinal products for human use (3186) and the accompanying general chapter Additional information on gene therapy medicinal products for human use (5.34)

<https://www.edqm.eu/en/w/new-european-pharmacopoeia-commission-approach-to-gene-therapy-1>

KONTAKT

Axel Schroeder
Concept Heidelberg GmbH, Heidelberg
Tel.: +49 6221 84 44 - 10
schroeder@concept-heidelberg.de
www.concept-heidelberg.de



© Bilder Concept Heidelberg

(bspw. Casgevy: erste CRISPR/Cas9 basierte Gentherapie, Yescarta: CAR-T-Zell-Therapie als Erstlinienbehandlung für Patienten mit B-Zell-Lymphom) spiegelt das stetig wachsende Potenzial dieser Produkte wider. Die technologischen Entwicklungen zeigen, dass ATMPs die Zukunft der personalisierten Medizin prägen werden und für bestimmte Krankheiten die einzige Chance bieten. Ihre Entwicklung erfordert eine enge Zusammenarbeit zwischen Wissenschaft, Industrie und Regulierungsbehörden, um die vielversprechenden Therapien der Zukunft erfolgreich in die klinische Praxis zu bringen. Zusätzlich zu diesen technologischen und maschinellen Fortschritten werden auch regulatorische Rahmenbedingungen langsam aber kontinuierlich weiterentwickelt. Die European Pharmacopoeia hat zwei neue Kapitel zu Zell- und Gentherapien (3186 und 5.34) integriert, die ab dem 1. April 2025 in 39 europäischen Ländern gelten werden. Diese ersetzen das bisherige Kapitel 5.14.

Da das bestehende Denken geändert werden muss und Behörden und die maschinellen Lösungsansätze besser auf das Produkt und deren Besonderheiten eingehen müssen, sind unter anderem die folgenden drei Vorträge im ATMP Track des PharmaCongresses.

1. Navigieren des EMA-Prozesses:

Wichtige Erkenntnisse aus der Einreichung eines TEMP

Dr. Katja Aschermann, Astator

Die regulatorische Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) ist ein zentraler Meilenstein in der ATMP-Entwicklung. Dr. Katja Aschermann teilt wertvolle Erfahrungen und die entstandenen Probleme aus dem Zulassungsprozess eines TEMP (Tissue Engineered Medicinal Product) und die damalige Kommunikation mit den Behörden.

2. Industrielle in-vitro-Expression von Bakteriophagen und anderen Proteinen

Dr. Patrick Grossmann, Invitris;

Dr. Frenk Smrekar, Jafral

Ein weiterer Durchbruch in der biopharmazeutischen Produktion ist die zellfreie Expression. Dr. Patrick Grossmann und Dr. Frenk Smrekar zeigen die Vorteile dieser Technologie, insbesondere für die Herstellung schwer zu exprimierender Proteine wie Bakteriophagen. In ihrer Fallstudie zeigen sie, wie zeit- und kostengünstig gezielte Technologietransfers und die Skalierung von Produktionsprozessen durchgeführt werden können. Diese Technologie bietet enormes Potenzial für die wirtschaftliche und flexible Herstellung biologischer Produkte.

3. Von der personalisierten Medizin zu flexiblen Maschinenlösungen

Vilma Methner, Optima

Die Bedeutung einer skalierbaren und automatisierten Produktion wird von Vilma Methner hervorgehoben. Sie präsentiert eine vollständig automatisierte Produktionslinie für die Herstellung von CAR-T-Zellen. Ihr Vortrag veranschaulicht, wie individualisierte Produkte durch den Einsatz fortschrittlicher Maschinenlösungen effizient und standardisiert produziert werden können. Dabei hat sich hier die Maschine dem Produktionsprozess angepasst.

Zweite Key Note über moderne Produktionsthemen

Pharmaceutical Manufacturing Reinvented: The 3D Printing Process and other New Technologies

Dr Ranjita Shegokar Sahoo, Chief Pharma Innovation Officer (CPO), DiHeSys