

VEREIN  
DEUTSCHER  
INGENIEURE

VERBAND DER  
ELEKTROTECHNIK  
ELEKTRONIK  
INFORMATIONSTECHNIK

Validierung im GxP-Umfeld  
Einsatz von Verfahren des maschinellen  
Lernens in der pharmazeutischen Industrie

VDI/VDE-EE  
3516  
Blatt 7

Validation in GxP area – Usage of machine learning  
methods in pharmaceutical industry

# VDI-EXPERTENEMPFEHLUNG

| Inhalt   | Seite     | Inhalt   | Seite     |
|--|-----------|--|-----------|
| Vorbemerkung.....  | 2         | 7.2 Schadensverhütung .....  | 12        |
| Einleitung.....  | 2         | 7.3 Fairness .....   | 12        |
| <b>1 Anwendungsbereich .....</b>   | <b>3</b>  | 7.4 Erklärbarkeit .....  | 13        |
| <b>2 Begriffe.....</b>   | <b>3</b>  | 7.5 Lebenszyklusmodell als Basis guter<br>Praxis maschinellen Lernens in der<br>pharmazeutischen Industrie .....   | 13        |
| <b>3 Abkürzungen .....</b>   | <b>5</b>  | <b>8 Planung des Projekts .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>4 Illustration von Möglichkeiten ML-<br/>gestützter Systeme in der<br/>pharmazeutischen Industrie .....</b> | <b>5</b>  | 8.1 Fundierung für den Einsatz von ML-<br>Methodik .....   | 14        |
| 4.1 Beispiel für visuelle Inspektion.....  | 5         | 8.2 Verantwortlichkeiten und Rollen.....   | 14        |
| 4.2 ML-basierte Optimierung eines<br>Chromatografieprozesses in der<br>Biotechnologie .....                    | 6         | 8.3 Bausteine zur Herstellung und<br>Überprüfung der Vertrauenswürdigkeit<br>eines ML-gestützten Systems .....   | 15        |
| 4.3 Beispiel für Analyse und Triage von<br>Pharmakovigilanzmeldungen.....                                      | 6         | 8.4 Reifegradmodell .....  | 16        |
| 4.4 Projektmanagement und CSV.....   | 7         | 8.5 Datenauswahl und Datenmanagement.....  | 22        |
| <b>5 Herausforderungen der Industrie im<br/>regulierten Bereich beim Einsatz von<br/>ML .....</b>              | <b>7</b>  | <b>9 Entwicklung, Abnahme und Betrieb ML-<br/>gestützter Systeme sowie iterative<br/>Fortführung des Lebenszyklus und<br/>Stilllegung .....</b>          | <b>25</b> |
| <b>6 Regulatorisches Umfeld und technische<br/>Regeln .....</b>  | <b>9</b>  | 9.1 Prozessuale Ausgestaltung von<br>Entwicklung und Validierung .....   | 25        |
| 6.1 Regulatorisches Umfeld und<br>regulatorische Initiativen.....  | 9         | 9.2 Betriebsphase und iterative Fortführung<br>des Lebenszyklus und<br>Modelländerungen .....  | 30        |
| 6.2 Relevante technische Regeln im<br>Überblick.....   | 11        | 9.3 Stilllegung.....   | 34        |
| <b>7 Leitgedanken für Design, Entwicklung und<br/>Betrieb von ML-gestützten Systemen.....</b>                  | <b>11</b> | <b>10 Open-Source-Modelle, Einsatz von<br/>vortrainierten Modellen und<br/>Besonderheiten bei<br/>Lieferantenbeziehungen im Kontext von<br/>ML .....</b> | <b>34</b> |
| 7.1 Achtung der menschlichen<br>Autonomie .....  | 11        | 10.1 Konzeptphase .....  | 35        |
|  |           | 10.2 Projektphase.....   | 36        |
|  |           | 10.3 Betriebsphase .....   | 36        |
|  |           | Schrifttum .....   | 38        |

VDI/VDE-Gesellschaft Mess- und Automatisierungstechnik (GMA)  
Fachbereich Anwendung der Automatisierungstechnik

VDI/VDE-Handbuch Automatisierungstechnik  
VDI-Handbuch Informationstechnik, Band 1: Angewandte Informationstechnik  
VDI-Handbuch Medizintechnik

## Vorbemerkung

Der Inhalt dieser Expertenempfehlung ist entstanden unter Beachtung der Vorgaben und Empfehlungen der Expertenempfehlung VDI-EE 1100.

Alle Rechte, insbesondere die des Nachdrucks, der Fotokopie, der elektronischen Verwendung und der Übersetzung, jeweils auszugsweise oder vollständig, sind vorbehalten.

Die Nutzung dieser Expertenempfehlung ist unter Wahrung des Urheberrechts und unter Beachtung der Lizenzbedingungen ([www.vdi.de/richtlinien](http://www.vdi.de/richtlinien)), die in den VDI-Merkblättern geregelt sind, möglich.

Allen, die ehrenamtlich an der Erarbeitung dieser Expertenempfehlung mitgewirkt haben, sei gedankt.

Eine Liste der aktuell verfügbaren und in Bearbeitung befindlichen Blätter dieser Richtlinienreihe sowie gegebenenfalls zusätzliche Informationen sind im Internet abrufbar unter [www.vdi.de/3516](http://www.vdi.de/3516).

## Einleitung

Die oberste Anforderung an die Qualität von pharmazeutischen Produkten ist die Sicherstellung der Patientensicherheit. Hierzu formulieren Behörden Regularien und Gesetze, die Prozesse zur Einhaltung der Anforderungen an die Qualität der Produkte und stetige Verbesserung der Sicherheit einfordern. Bei konventionellen computergestützten Systemen haben sich hierzu Vorgehensweisen wie das Qualitätsrisikomanagement sowie die Validierung von Systemen und Prozessen etabliert, um ein hohes Maß an Sicherheit zu erreichen. Da diese Prozesse bisher den Einsatz von Modellen nicht explizit berücksichtigen, ist eine Interpretation und Weiterführung dieser Prozesse für computergestützte Systeme mit Komponenten des maschinellen Lernens erforderlich.

Der Übergang von klassischen Algorithmen, die auf expliziter Programmierung von Regeln und Steuerungen beruhen, zu Modellen, die sich durch das Training auf Basis von historischen Daten auszeichnen, stellt die Industrie vor dem Hintergrund der Vertrauenswürdigkeit und Zuverlässigkeit dieser computergestützten Systeme vor Herausforderungen. Hier ist insbesondere die Eigenschaft herauszustellen, dass Modelle statistischen Unsicherheiten unterliegen.

Diesen Herausforderungen stehen viele Vorteile gegenüber, die mit Modellen erzielt werden können: Beispielsweise lassen sich bereits in Anwendungsfällen effizientere Prozesse, die Erhöhung der Produktionsmenge bei gleichem Ressourcen-

einsatz sowie die Steigerung der Prozesssicherheit, Produktqualität und Patientensicherheit darstellen. Gerade bei der Verarbeitung multimodaler, komplexer Daten ergeben sich durch die Möglichkeiten des maschinellen Lernens Anwendungsmöglichkeiten, die kaum durch klassische Algorithmen darstellbar sind. Hier rücken die GxP-regulierten Bereiche zunehmend in den Fokus, um diese weiteren Potenziale zu erschließen.

Um jedoch den hier geltenden strengen Anforderungen an die Sicherheit zu genügen, ist eine Ausgestaltung der für den GxP-regulierten Bereich typischen begleitenden Prozesse von der Planung über die Entwicklung zur Betriebsphase notwendig, etwa am Beispiel der pharmazeutischen Herstellung (GMP, Annex 11 [1]). Hierunter fallen insbesondere die Definition des Anwendungskontexts und der Zweckbestimmung, das strukturierte Risikomanagement und die Risikokontrolle, die Beachtung von Anforderungen an das Datenmanagement, die Nachvollziehbarkeit des Entwicklungsprozesses und des Versionsmanagements, die Validierung der Tauglichkeit für den Einsatz im regulierten Prozess sowie die laufende Qualitätssicherung im Betrieb.

Diese Expertenempfehlung definiert ein praktikables Vorgehensmodell für die Identifikation, den Einsatz und den Betrieb ML-gestützter Systeme, die die Vertrauenswürdigkeit in diesen Systemen in demselben Maße wie in konventionellen Systemen fördert. Bestehende, typischerweise allgemein gehaltene Regulierungen wie etwa GMP, Annex 11 [1] im Bereich der pharmazeutischen Herstellung, werden angemessen im Sinne der Patientensicherheit ausgelegt. Damit fördert diese Expertenempfehlung ein gemeinsames Verständnis und die allgemeine Akzeptanz bei Behörden, bei pharmazeutischen Unternehmen und bei Herstellern von ML-gestützten Systemen und deren sicheren Einsatz in geeigneten Anwendungsfeldern.

Konkret behandelt diese Expertenempfehlung die folgenden Themen:

- beispielhafte Darstellung von Möglichkeiten maschinellen Lernens in der pharmazeutischen Industrie
- eine Zusammenfassung der Herausforderungen der Industrie
- eine Übersicht über das regulatorische Umfeld und technische Regeln
- Leitgedanken für Design, Entwicklung und Betrieb von ML-gestützten Systemen
- eine Anleitung für die Projektplanung von ML-gestützten Systemen

- Empfehlungen zur Entwicklung und Abnahme sowie für die Betriebsphase von ML-gestützten Systemen
- gesonderte Überlegungen zu Open-Source-Modellen, Einsatz von vortrainierten Modellen und Besonderheiten bei Lieferantenbeziehungen

Diese Vorgehensmodelle sollen die Validität von ML-Systemen und das Vertrauen in diese Lösungen derart ermöglichen, dass diese im GxP-Umfeld sicher eingesetzt werden können.

## 1 Anwendungsbereich

Diese Expertenempfehlung wendet sich an diejenigen, die im regulierten Bereich der Pharmaindustrie Daten mit Methoden des maschinellen Lernens auswerten und die gewonnenen Informationen etwa zur Qualitätssicherung, Effizienzsteigerung oder Kostensenkung nutzen möchten. Die regulierten Bereiche betreffen Prozesse, die unter GxP-Anforderungen fallen.

Die Expertenempfehlung wendet sich auch an Anbieter von ML-gestützten Systemen und an den Anlagenbau, der solche Systeme integriert. Beratungsdienstleister im GxP-Bereich unterstützt die Expertenempfehlung bei der Abschätzung des Implementierungsaufwands sowie in der Bereitstellung der notwendigen Dokumentation, damit der pharmazeutische Unternehmer verantwortungsvoll angebotene ML-Komponenten im Rahmen regulierter Prozesse validieren und nutzen kann.

Die Vorgehensmodelle, die in dieser Expertenempfehlung vorgeschlagen werden, können auch eine Anregung für weitere Bereiche der Pharmaindustrie wie Finance oder Marketing in Bezug auf Prozesse liefern, die einer besonderen Kritikalität bezüglich Sicherheit oder wirtschaftlicher Relevanz unterliegen. Zudem können auch Anwendende im Bereich Medizintechnik oder anderen sicherheitsrelevanten Industrien nach eigenem Ermessen Vorgehensmodelle in dieser Expertenempfehlung für sich nutzen.

→