

Und woran mangelt es in der Praxis an der permanenten Auditbereitschaft?

Oft dominiert in der Praxis das Dringliche – durchdachte Prozesse und eine geeignete Ressourcenallokation können dem jedoch entgegensteuern. Ich propagiere in diesem Umfeld daher gern den Lean-Management Ansatz, bewusst vor allem bei qualitätsrelevanten Prozessen. Ferner ist es gerade im Kontext risikobasierter Entscheidungen wichtig, alle verfügbaren Informationen in der geforderten Qualität zu berücksichtigen. Daher sollten Informationen aus verschiedenen Quellen möglichst online zusammengeführt, deren Aktualität und Richtigkeit zeitnah geprüft und Duplikate vermieden werden. Mit unseren Kunden entwickeln wir digitale Plattformen, die diesen Zweck erfüllen. Sie berücksichtigen verstärkt auch den externen Kontext des Unternehmens, also zum Beispiel Feedback von Patienten, Lieferanten, Health Care Professionals et cetera und erfüllen die regulatorischen Vorgaben in Bezug auf dokumentierte Prozesse. Das heisst übrigens nicht, dass das Unternehmen jede Verbesserungsmöglichkeit umsetzen muss. Für die Nachvollziehbarkeit ist jedoch wichtig, dass auch eine Ablehnung begründet werden kann und sauber dokumentiert ist. ■

▼ English

E_ For many pharma and medical device companies, audits in the context of regulatory requirements such as GxP, data integrity, MDR, IVDR or ISO 13485 are a nightmare, as they require tremendous effort. Audits may also reveal critical gaps that require unplanned resources and could even have effects that damage the company's reputation.

It's no wonder that many companies have a negative error culture. In an interview with UPDATE, ARCONDIS Management Consultant Dr. André Geiser explains why it doesn't have to be this way and what an ideal audit strategy looks like. His many years of experience in the life sciences industry make him an expert in IT compliance, quality management and information security. As a certified lead auditor, he also supports numerous companies in preparing for and carrying out audits.

Dr. Geiser, what areas are most important to you in terms of an audit?

Successful audits require an organization to have control over basic regulatory disciplines in their business. This includes, for example, document control, validation, CAPA, handling market feedback or product traceability. Besides this, risk management is also gaining in importance. If gaps in the management system can be justified with a clear risk

argumentation, this is a major plus during audits. In addition, to name the number three topic, sound supplier management is essential. After all, today, medical device and pharma companies are no longer alone – they work with partners. Don't forget that suppliers are often multi-industry companies active outside of the life sciences and require lots of support – this is something we as a consultancy firm see, as we receive more and more queries from subcontractors.

What do you advise companies? What is the ideal audit strategy?

Work towards always being ready for an audit, at all times. For many, audits are still a huge thing that requires documents to be prepared. They interrupt operations, meaning they are ultimately inefficient. Ideally, all activities in the company should be integrated into the process landscape to keep specifications and records up-to-date. A formal change management system for processes and products is crucial – the underlying rules that govern the business must always be clear. After all, the authorities also strongly recommend always being prepared for an audit. As per MDR (the Medical Device Regulation), medical device companies are subject to at least one unannounced audit carried out by the notified body in a window of five years.

And why aren't companies always ready for audits?

Often in practice, what is urgent takes precedence over what is important – but elaborate processes and suitable resource allocation can help counteract this. In this context I promote a lean management approach, especially for quality-relevant processes. Furthermore, when making risk-based decisions, it is crucial to consider all available information in the required quality. Whenever possible, information from different sources should be combined online, checked for currentness and correctness, to prevent duplicates. Together with our customers, we develop digital platforms that serve this purpose. They also consider the company's external context, such as feedback from patients, suppliers, health care professionals etc., and meet regulatory requirements in terms of documented processes. That doesn't mean the company has to take advantage of every opportunity for improvement. But for purposes of transparency, decisions must be justifiable and documented properly. ■



D_allpack – führender Dienstleister für Pharma-Verpackungen – ist seit 15 Jahren hoch spezialisiert auf die Anforderungen der Pharmaunternehmen. Schon früh setzte das für internationale Märkte tätige Unternehmen auf länderspezifische Track-and-Trace-Lösungen: Das erste Arzneimittel mit serialisiertem Kennzeichnungscode wurde bereits 2014 nach den regulatorischen Vorgaben für den asiatischen Markt gepackt.

Seither hat das Unternehmen sein Know-how und Dienstleistungsangebot im Bereich Track and Trace kontinuierlich vorangetrieben. Die neue EU-Richtlinie (2011/62/EU | Falsified Medicines Directive, kurz FMD) zur Serialisierung hat allpack zum Anlass genommen, sich in Zusammenarbeit mit ARCONDIS als CPO (Contract Packaging Organisation) für aktuelle und künftige Anforderungen der Branche zu rüsten.

Bereit für die Zukunft

Pharma 4.0 und die fortschreitende Digitalisierung fordern von allen Beteiligten entlang der Supply Chain eine datentechnische Vernetzung, die eine grösstmögliche Transparenz der pharmazeutischen Güter bewirken soll. Gerade Vertragshersteller und -verpacker sind durch die steigenden Anforderungen aus dem Markt sowie den nationalen Verifikationsorganisationen gefordert: Sie müssen flexibel genug bleiben, um die Bedürfnisse unterschiedlicher Kunden abzudecken und gleichzeitig die jeweils individuellen Vorschriften vieler Länder zu erfüllen. Dies,

ohne die Gesamteffizienz negativ zu beeinträchtigen. Für CPOs heisst das im Klartext: Das Tempo in der Verpackungsanlage selbst wie auch vor- und nachgelagerter GMP-Prozesse muss auch mit Serialisierung und Aggregation aufrechterhalten werden – denn sie ist eine kritische Grösse für den Unternehmenserfolg.

allpack hat diese Herausforderungen nicht nur als Hygienefaktor, sondern auch als Chance für Wachstum und Innovation begriffen und ist sie proaktiv angegangen, indem sie sich einem weitreichenden „Future-Readiness“-Projekt verschrieben haben, das in Zusammenarbeit mit ARCONDIS die Verpackungsprozesse über alle Ebenen fit und compliant für die Zukunft macht.

Im Zentrum stehen dabei:

- Implementierung eines skalierbaren Branchen-Manufacturing-Execution-Systems (Level 3, s. dazu Abb. 2 auf S. 19)
- Upstream: die Einführung einer Serialisierungslösung, die den Austausch von relevanten Daten mit den pharmazeutischen Kunden gewährleistet und zugleich die Übermittlung der eindeutigen Kennzeichnungsinformationen an Verifizierungsorganisationen sicherstellt (Level 4)
- Downstream: das Upgrade bestehender Management-Software auf der Verpackungslinie bzw. einzelner Hardware (Scanner, Drucker) an den Stationen (Level 1 und 2)

Wie für die Arbeit im GxP-regulierten Umfeld wichtig, wurden die Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten a priori in der Projektplanung berücksichtigt, da diese künftig eine signifikant engere Taktung haben werden.

Key Success Factors bei der Implementierung

Neben den technischen Anforderungen ist es insbesondere die grosse Anzahl unterschiedlicher Stakeholder, die ein Vorhaben dieses Umfangs komplex macht. Für eine möglichst reibungslose Implementierung waren die folgenden Faktoren entscheidend, so Carsten Franke, ARCONDIS Projektleiter des Projekts mit allpack:

- **Interdisziplinäres Projektteam:** Moderne Verpackungsintegration mit Track and Trace erfordert eine End-to-End-Sichtweise und bereichsübergreifendes Wissen. Bei allpack besteht die günstige Situation, dass das Know-how zur Prozesstechnik, das Qualitätsverständnis und die Affinität zu Software kombiniert und konzentriert auf Schlüsselpersonen vorliegen und durch spezifisches Compliance- und IT Know-how der ARCONDIS ideal ergänzt werden konnte. In den meisten Organisationen erfordert es jedoch ein grösseres Projektteam, das neben Serialisierungsexperten auch aus Vertretern von IT, Engineering, Produktion, Quality Assurance und Verpackungsdesignern besteht.

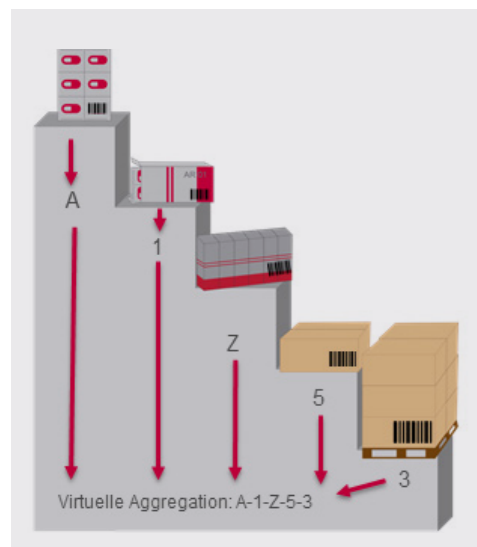


Abb. 1: Track and Trace fordert die eindeutige Kennzeichnung und virtuelle Aggregation zur lückenlosen Überwachung von Arzneimitteln auf jeder Verpackungsebene.
Fig. 1: Track-and-trace requires unique identification and virtual aggregation for end-to-end monitoring of medicinal products on each packaging level.

■ **Transparenz für Kunden schaffen:** Die Anforderungen der pharmazeutischen Unternehmen an eine CPO variiert stark in der Tiefe und Komplexität – insbesondere was die Bedarfe an Kennzeichnung, Datenaustausch und Aggregation angeht. Der Schlüssel zum Erfolg war daher die frühe Einbindung der allpack-Geschäftspartner bei der Definition des Zielprozesses und eine gemeinsame Evaluation der Prozessschritte. Es hat sich bewährt, Kunden kontinuierlich am Monitoring-Prozess teilhaben zu lassen, da dies für ein gleiches Prozessverständnis sorgt und Transparenz schafft.

■ **Lieferantenauswahl und -management:** Erfahrungsgemäss locken Gesetzesvorgaben auch opportunistische Anbieter auf den Markt, die möglicherweise später wieder von der Bildfläche verschwinden, wenn die Projekte umgesetzt und die Fristen erfüllt sind. Die Entscheidung für den richtigen Partner und der Aufbau einer langfristigen Geschäftsbeziehung sind daher sehr wichtig. Bereits bei der Auswahl der Lieferanten hat allpack neben harten Fakten wie Funktionalität, Preis und Integrierbarkeit auch auf weiche Faktoren geachtet: Besteht Augenhöhe mit dem Lieferanten? Welcher Support wird garantiert während der intensiven Phase der Implementierung? Wie etabliert ist der Lieferant in Bezug auf die Kernanforderungen der Serialisierung und Datenaggregation?

Benefits auf allen Ebenen

Seit Sommer 2018 ist der erste elementare Projektabschnitt abgeschlossen. Zu den Ergebnissen gehört, dass allpack bereits weit vor Ablauf der Frist im Februar 2019 gemäss der europäischen Fälschungsschutzrichtlinie 2011/62/EU serialisiert verpackt. Das unter anderem FDA- und Swissmedic-zertifizierte Unternehmen kann seinen Kunden ausserdem bereits heute innovative individuelle Services anbieten, wie beispielsweise die Aggregation von Kennzeichnungsdaten von der Faltschachtel über Bündel, Transportbox bis zur Palette. Auch im operativen Betrieb hat sich die Umstellung gelohnt: Prozesse sind flexibler geworden und der Erhalt des GxP-konformen Zustands des Equipments und der IT Systeme kann dank schlankem Gerüst und wiederverwendbaren, einfach erweiterbaren Templates mit weitaus weniger Aufwand erfolgen als zuvor. ■ **Sonja Fix**

„Die Digitalisierung wird die Pharmawelt verändern.“ – Boris Brunow im Interview

Auch nach Projektende bleibt allpack weiter am Puls der Verpackungstrends, wie Business Development Manager Boris Brunow bekräftigt. Wie genau, verrät er im UPDATE-Interview.

Herr Brunow, bereits heute erfüllt allpack viele länderspezifische Serialisierungsanforderungen, neu auch die europäische Fälschungsrichtlinie EU FMD. Bedeutet die Kennzeichnungspflicht für Hersteller und Verpacker nur Mehraufwand oder lassen sich mithilfe der Serialisierung auch Produktionsprozesse optimieren?

Derzeit ist die Serialisierung ein „Effort Exceptionnel“ für die Supply Chain im Generellen, die Verpackungsstätten im Besonderen und vor allem für die kleinen und mittelständischen CPOs, wie wir es sind. Wer nicht auf die Anforderungen eingeht, den wird der Markt bereinigen. Kleine Hersteller oder kleine Losgrößen bei Medikamentenchargen müssen die sprunghaft gestiegene Komplexität und damit den Kostendruck auf die eine oder andere Art absorbieren. Diese Thematik wurde bei den Branchentreffen, bei denen ich zugegen war, weitgehend gemieden. In der Zukunft erwarte ich jedoch Ansatzpunkte unter anderem in der OEE (Overall Equipment Effectiveness) als kleines

partielles Beispiel. Da allpack jedoch eine ausgewiesene CPO für viele variantenreiche Pharma-Produktlinien zahlreicher Kunden ist, können wir hier im Vergleich zu Monoproduktionen keinen schnellen Quick Win erzielen. Wir werden langfristig auf eine konvergente Datenauswertung hinarbeiten, die bisher autarke Systeme wie MES, ERP, einzelne Line Manager und Leistungserfassung wie Prozessdauer und Personenstunden integrieren wird.

Ein weiterer Vorteil der Serialisierung für den Produktionsprozess ist die Zuordnung von Seriennummern zu einer genauen Produktionszeit im Falle von Fehlersuchen oder Complaints. Das lässt die Ursachen schon zu Anbeginn auf einen spezifischen Zeitraum einschränken. Mehr noch, mit der regulatorisch weitgehend noch nicht relevanten Aggregation werden der Supply Chain viele Ansätze, beispielsweise für die Optimierung der Aktivitäten der Lager- und Lieferketten, zur Verfügung stehen. Sicherlich wird auch die Forecast Accuracy des Produktbedarfs Fortschritte machen und Überproduktionen werden sinken. Dies wird aber auch mit einem gestiegenen Druck auf kürzere Herstellzyklen einhergehen.

Welchen Einfluss nehmen Ihrer Meinung nach Pharma 4.0 und die angesprochene Digitalisierung auf Trends und Anforderungen im Pharma Packaging?

Die Digitalisierung mit dem immensen morphologischen Baukasten wird die Pharmawelt verändern. Dazu gibt es Experten in den vielfältigen Disziplinen. Ich kann an dieser Stelle nur für das Packaging sprechen. Mit Sicherheit wird der Verpackungsprozess nicht grundlegend – bis das Zeitalter der Zell- und Gentherapie anbricht – auf den Kopf gestellt. Meines Erachtens wird die Anzahl von Blockbustern aber abnehmen und die Therapien mittels Pharmazeutika werden zunehmend differenzierter werden. Individualisierte Medizin wird zum Beispiel nicht nur bei orphanen Produkten ein Thema sein.

Boris Brunow
Business Development Manager, allpack



Die Innovationszyklen werden auf jeden Fall signifikant kürzer und die Supply-Chain-Beziehungen zwischen langfristigen strategischen Partnerschaften noch deutlich tiefer und vernetzter.

Das klingt nach grösseren Umwälzungen – wie können sich Dienstleister für die Life Sciences Industrie, wie allpack, richtig positionieren?

Zukünftig wird weiterhin die situative Agilität verstärkt eine Schlüsseleigenschaft von kleinen und mittelständischen CPOs sein. Sind die Hygienefaktoren erfüllt, so sollte man Marktentwicklung und exotische Anfragen als Chance sehen und mit Kunden gemeinsam Innovation vorantreiben. Beispielsweise haben wir mit einem Kunden eine Lösung zur Blisterserialisierung mit voller Aggregation zur Palette implementiert. Hier gehen Meinungen noch stark auseinander, ob dies sinnvoll ist oder nicht. Bei Betäubungsmitteln oder falls eines Tages der Arzneimittelversandhandel freigegeben wird, kann die lückenlose Identifikation der Lieferkette bis zum Patienten einen grossen Zusatznutzen ermöglichen. Ich bin der festen Meinung, dass nach den verschreibungspflichtigen Medikamenten die Serialisierungspflicht auch auf Generika und OTC-Produkte kommen wird.

Darüber hinaus wird in fünf bis sieben Jahren die zusätzliche Aggregation zum Branchenstandard. Die prozessuale Komplexität erhält hier aber nochmals einen enormen Schub. Intelligente Verpackungsmaterialien werden in kurzer Zukunft auch vom Preis her interessanter. Hier können RFID-Chips an der Primärverpackung beispielsweise Temperaturabweichungen der Verpackungslagerung oder korrekte Einnahmezeitpunkte direkt und zeitnah über ein Mobiltelefon direkt mit der Patientenakte in einer Cloud abgleichen. Sicherlich wird der Automatisierungsgrad bei klassischen Losgrößen erhöht werden müssen, aber auch kleine Chargengrößen im Rahmen von Late Stage Packaging müssen bedient werden können. Die Commercial- und Clinical-Supply-Plattformen – so wage ich zu behaupten – werden in Zukunft durch die Serialisierungssysteme verschmelzen oder zumindest ähnlich aufgebaut sein. ■

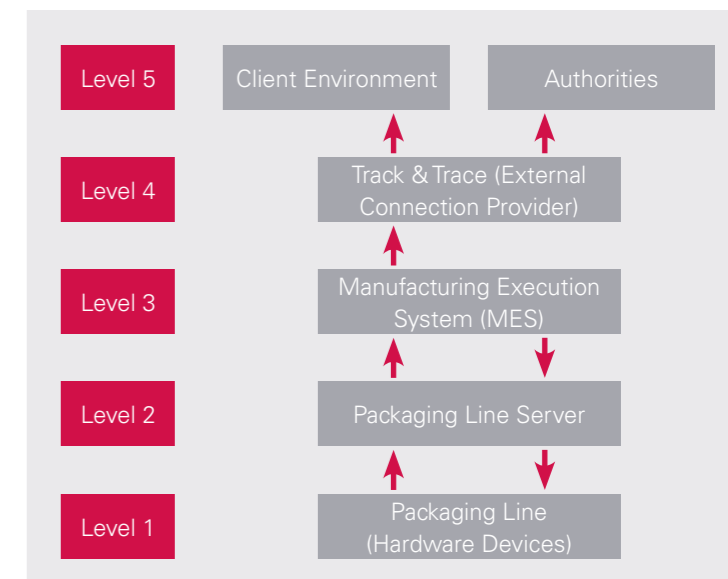


Abb. 2 / Fig. 2: Information Stack Pharma-Packaging

English

E_allpack – a leading Swiss service provider for pharmaceutical packaging – has specialized in the requirements of pharma companies for 15 years. Active on international markets, the company began relying on country-specific track-and-trace solutions at an early stage: The first medicinal product with a serialized identification code was packaged according to regulatory specifications for the Asian market in 2014.

Ever since, the company has continuously expanded its expertise and service offering in the area of track-and-trace. CPO (contract packaging organization) allpack has used the new EU directive (2011/62/EU | Falsified Medicines Directive, FMD for short) on serialization as an opportunity to prepare for current and future industry challenges in collaboration with ARCONDIS.

Ready for the future

Pharma 4.0 and advancing digitalization require all those involved along the supply chain to connect their data in order to enable maximum transparency for pharmaceutical goods. Contract manufacturers and packagers especially are facing challenges due to growing requirements from the market and national verification organizations: They have to remain flexible enough to cover the needs of different customers while meeting the individual regulations of different countries, all without negatively impacting overall efficiency. For CPOs, in plain terms this means: The speed of the packaging system itself as well as upstream and downstream GMP processes must also be maintained with serialization

and aggregation – after all, this is critical to business success.

allpack considers these challenges not only as a hygiene factor, but as an opportunity for growth and innovation, proactively defining a broad-reaching “Future Readiness” project to prepare its packaging processes for the future on all levels and ensure compliance, in collaboration with ARCONDIS.

This project focuses on:

- Implementing a scalable industry manufacturing execution system (level 3)
- Upstream: introducing a serialization solution that ensures exchange of relevant data with pharmaceutical customers as well as transmission of unique identification information to verification organizations (level 4)
- Downstream: upgrading existing management software on the packaging line/ individual hardware (scanners, printers) at the stations (levels 1 and 2)

Essential to working in the GxP-regulated environment, qualification and validation activities were considered ahead of time during project planning, as they will see much shorter cycle times in the future.

Fortsetzung
Continuation

Key success factors during implementation

In addition to technical challenges, the large number of different stakeholders particularly make a project of this scope complex. According to Carsten Franke, ARCONDIS project manager for the allpack project, the following factors were decisive for the smoothest possible implementation:

■ **Interdisciplinary project team:** Modern packaging integration with track-and-trace requires an end-to-end approach and comprehensive knowledge. At allpack, the process technology expertise, understanding of quality and an affinity for software are combined and concentrated on key people, ideally supplemented by the specific compliance and IT know-how of ARCONDIS. However, most organizations require a larger project team consisting of serialization experts, as well as players from IT, engineering, production and quality assurance, plus packaging designers.

■ **Creating transparency for customers:** The requirements pharmaceutical companies place on CPOs vary greatly in terms of depth and complexity – especially when it comes to identification, data exchange and aggregation. Here, the key to success was integrating allpack business partners in defining the target process and a joint evaluation of process steps early on. Continually involving customers in the

monitoring process proved itself very successful, as this ensures a common understanding of the process as well as transparency.

■ **Supplier selection and management:** Experience has shown that legal requirements also attract opportunistic providers to the market that may disappear into thin air later on once projects have been implemented and deadlines met. This makes choosing the right partner and establishing a long-term business relationship extremely important. While selecting suppliers, allpack considered not only hard factors such as functionality, price and integration, but also soft factors: Is the CPO on a par with the supplier? What support is guaranteed during the intensive implementation phase? How established is the supplier in terms of serialization and data aggregation – the core requirements?

Benefits at all levels

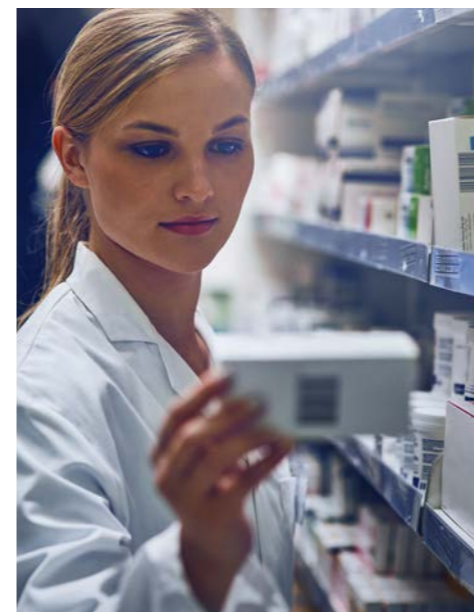
The first fundamental project milestone was completed in summer 2018. The result? allpack managed to implement serialized packaging in accordance with the European Falsified Medicines Directive 2011/62/EU far before the deadline in February 2019. Certified to FDA and Swissmedic requirements among others, the company can also already offer its customers innovative custom services, such as aggregation of

identification data from folding boxes to bundles, transport boxes all the way to pallets. This change has also paid off in operations: Processes have become more flexible, and ensuring equipment and IT systems complex with GxP requires less effort thanks to a lean framework and reusable, easily customizable templates. ■ **Sonja Fix**

“Digitalization will bring about major changes for the world of pharmaceuticals” – an interview with Boris Brunow

After the project is complete, allpack will remain ahead of packaging trends, as Business Development Manager Boris Brunow affirms. He explains the ‘how’ in an interview with UPDATE.

Mr. Brunow, allpack already meets many country-specific serialization requirements, most recently the European Falsified Medicines Directive (EU FMD). Do the labeling requirements for manufacturers and packagers just require more effort on their end, or can production processes also be streamlined with the help of serialization?



Currently, serialization presents an “effort exceptionnel” for the supply chain in general, packaging facilities in particular and small and medium-sized CPOs like us especially. Those who don’t address these requirements will be swept away by the market. Small manufacturers or small medication batch sizes must absorb soaring complexity and cost pressure in one way or another. At all the industry meet-ups I’ve been to, this topic has been largely avoided. But in the future, I expect approaches in OEE (overall equipment effectiveness) among others as a small partial example. As allpack is a proven CPO for many versatile pharma product lines for numerous customers, we aren’t able to achieve quick wins when compared with mono productions. In the long term, we will work towards convergent data analysis that integrates current autonomous systems, such as MES, ERP, individual line managers, and activity recording, such as process times and man-hours.

Another advantage of serialization for production processes is that production times are assigned serial numbers in case of troubleshooting or complaints, allowing the roots of the them to be narrowed down to a specific period of time right from the start. What’s more: aggregation, not yet largely relevant in regulatory matters, will bring with it many approaches, for example for optimizing storage and supply chain activities. The forecast accuracy of product demands will surely make progress and overproduction will decrease. But this will also result in increased pressure for shorter production cycles.

In your opinion, what affect will Pharma 4.0 and digitalization have on trends and requirements in the pharma packaging sector?

Digitalization will bring about major changes for the world of pharmaceuticals. There are experts for a wide range of disciplines. I can only speak for packaging. I’m sure that the packaging process won’t be turned upside down – until the age of cell and gene therapy dawns on us. In my opinion, the number of blockbusters will go down, and pharmaceutical therapies will become more and more differentiated. For example, customized medicine won’t just be a matter for orphan products. Innovation cycles will definitely get much shorter, and supply chain relationships between long-term strategic partnerships will become significantly more intense and interlinked.

These sound like major changes. How can life sciences service providers like allpack set themselves up for success?

In the future, situational agility will play a key role for small and medium-sized CPOs. Once hygiene requirements have been met, companies should take advantage of market development and “exotic” requests, and work with customers to drive innovation forward. For example, with one customer we implemented a solution for blister serialization with full aggregation to the pallet. Opinion is deeply divided as to whether this makes sense. With anesthetics, or if one day mail-order sale of pharmaceuticals is legalized, end-to-end identification of the supply chain down to the patient can make major added value a reality. I am convinced that once serialization becomes a requirement for prescription medications, this obligation will extend to generics and OTC products.

Further, additional aggregation will become an industry standard in five to seven years. But once again processes will become enormously more complex. Intelligent packaging materials will also become more attractive price-wise in the near future. RFID chips on the primary packaging, for instance, can promptly sync temperature deviations from packaging storage or correct times for taking medicines with the patient file in the cloud via a mobile phone. The degree of automation for classic batch sizes will certainly see an increase, but small batches for late stage packaging must also remain possible. I would go as far to say that commercial and clinical supply platforms will merge or at least have similar structures in the future owing to serialization systems. ■

Newsall



Treffen Sie uns
Meet us

Computervalidierungs-Konferenz 2019

In ihrem Referat sprechen die ARCONDIS Experten Sandra Weniger-Niederberger und Andreas Jung über „Cloud 4.0 – Praxiserfahrung aus der Life Sciences“.

During the conference in German language, ARCONDIS experts Sandra Weniger-Niederberger and Andreas Jung talk about Cloud 4.0 and their practical experience in the life sciences industry.

2.-3. April 2019
Mannheim

www.gmp-navigator.com

