

Serialisierung in Europa

Der Weg vom schwierigen Start zum konformen Betrieb

Klaus Egner

Merck Healthcare KGaA, Global Healthcare Operations | Global Engineering & Technology, Darmstadt

Der Stichtag für den Start der Serialisierungspflicht für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Europa liegt mittlerweile über ein Jahr zurück. Dennoch befinden wir uns bedingt durch ein hohes Aufkommen von Fehlalarmen immer noch weitgehend in einer Stabilisierungsperiode. Sowohl auf Herstellerseite als auch auf Seite der End User (Apotheken, Krankenhäuser, Großhändler) bestehen Schwachstellen, die behoben bzw. optimiert werden müssen. Ansatzpunkte sind technische Systeme wie auch organisatorische Prozesse. Um in einen konformen Betrieb zu gelangen, ist eine gemeinsame Anstrengung und eine Akzeptanz des Systems bei allen Beteiligten erforderlich. Die Lernkurve verläuft in den einzelnen Ländern unterschiedlich schnell und mit verschiedenen Herangehensweisen. Grundlegende Erfahrungen sind jedoch übertragbar und bieten Lösungsansätze. Dabei spielen Schulungen eine besondere Rolle.

Mittlerweile ist über ein Jahr vergangen, seit die Serialisierung von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln in Europa verpflichtend wurde. Nach dieser Zeit könnte man annehmen, dass sich alles eingespielt hat, denn die Anforderung war 3 Jahre lang bekannt und verlangt „nur“ ein Ende-zu-Ende System. Doch in der Realität findet immer noch eine Übergangsphase statt. Der Anteil an serialisierter Ware verdrängt zwar nach und nach die Bestandware, aber es gibt immer noch zu viele Fehlalarme. Um die Versorgung mit Arzneimitteln nicht zu gefährden, wird das System in den einzelnen Ländern nur sehr langsam scharf geschaltet.

Ein Rückblick auf die Startsituation am 09.02.2019 in Deutschland: Auf Herstellerseite waren Maschinen und IT-Systeme zur Serialisierung und Lösungen für einen Originalitätsverschluss (tamper-evident feature) angeschafft worden. Eine

Verbindung der Systeme mit dem EU-Hub musste ebenfalls hergestellt sein. Ein Teil der Hersteller hatte bereits an der Pilot- und der Ramp-up-Phase teilgenommen und sei es nur, um die Technik zu testen. Wenn bei Auftragsherstellern (Contract Manufacturing Organizations, CMOs) verpackt werden sollte, mussten auch diese in das Konzept einbezogen werden. Artworks mussten geändert und Prozesse angepasst werden. Gerade die beiden letzteren Punkte verursachten oft mehr Aufwand und dauerten länger als erwartet.

Auf Apothekenseite gab es ebenfalls Teilnehmer an der genannten freiwilligen Phase. Allerdings war der Sprung zum Regelbetrieb größer, da das Apothekensystem erst wenige Monate vor dem Starttermin in der finalen Version zur Verfügung stand. Die Software für die Verifizierung der Packungen in den Apotheken wurde dann seitens der Softwarehäuser sehr kurzfristig ausgerollt.

In anderen EU-Ländern waren die Vorlaufzeiten kürzer, da viele der dortigen nationalen Systeme erst in den letzten Monaten vor dem Stichtag verfügbar waren. In Deutschland gab es Ende 2018 noch einige Überraschungen, als offiziell wurde, dass es vorerst keinen nationalen Upload von Seriennummern geben würde und das FAQ-Dokument der EU-Kommission in bestimmten Punkten bisherigen Annahmen zu widersprechen begann. So war in Deutschland klar kommuniziert worden, dass Bestandware, die vor dem Stichtag freigegeben wurde, auf jeden Fall problemlos abgegeben werden könne, unabhängig davon, ob bereits ein Datamatrixcode auf-

AUTOR



Klaus Egner

studierte Physik an der TU Darmstadt. Nach Abschluss des Studiums als Dipl. Ing. bildete er sich berufsbegleitend zum Technischen Betriebswirt weiter. Seit 1998 ist Herr Egner bei der Merck KGaA tätig, zunächst im Bereich Automatisierung, wo er Labore und Technika im Bereich Chemie betreute. 2004 wechselte sein Aufgabengebiet in den Bereich Pharma mit unterschiedlichen Betreuungsbereichen (MES, Produktion und Verpackung Solida). 2011 wurde die Implementierung von Track & Trace im Verpackungsbereich sein Schwerpunktthema. Seit Aug. 2019 ist er in globaler Funktion bei Merck Healthcare KGaA zuständig für Track & Trace in der Verpackung.

gedruckt wurde. Die Intention dahinter war, dass „Üben“ und ein Ramp-up erlaubt sein sollten, um einen möglichst reibungslosen Übergang zu ermöglichen. Über die Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA) waren 2 Daten für jedes Produkt zur Abgrenzung abgefragt worden, mit denen das deutsche National Medicines Verification System (NMVS) Bestandsware erkennen kann. In der restlichen EU galt jedoch, dass wenn sich ein Datamatrixcode auf der Packung befindet, dieser auch regulär auswertbar sein müsse, also korrekt und mit Daten hinterlegt sein müsse. Dies führte dazu, dass kurzfristig noch große Datenmengen hochgeladen wurden, denn der im Vorfeld häufigste Fehler war, dass die Packung zwar serialisiert, die Daten aber nicht hochgeladen wurden. Für Apotheken gilt das Sitzland-Prinzip, d. h., eine Apotheke muss immer an das System des Landes, in dem sie sich befindet, angeschlossen sein. Auch wenn es sich um eine Internetapotheke im nahegelegenen Ausland handelt, die grenzüberschreitend liefert. Deswegen war auch Ware für den deutschen Markt betroffen.

Zum Stichtag wurde seitens der Behörden zunächst auch die Abgabe von Packungen erlaubt, bei denen Alerts auftreten, um die Medikamentenversorgung nicht zu gefährden. Als es soweit war, kam es zu einem sehr hohen Aufkommen an Alerts, mit dem so nicht gerechnet worden war. Dies brachte in den ersten Tagen die zentralen Systeme wie den EU-Hub an ihre Grenzen. Die oben genannten Uploads seitens der Hersteller sorgten zusätzlich für eine nur eingeschränkte Verfügbarkeit des Hubs. Diese technischen Probleme konnten in der Folgezeit weitgehend behoben werden, allerdings blieb die Quote der Alerts sehr hoch, was eine Fortsetzung der Stabilisierungsperiode erforderte. Da kein hinreichender Rückgang feststellbar war, veröffentlichte die European Medicines Verification Organisation (EMVO) im Juli 2019 ein Dokument, in dem die Behörden um Unterstützung gebeten wurden, einen konformen Betrieb durchzusetzen.

Alerts – Fehlermeldungen des Systems

Für ein besseres Verständnis der Situation ist eine Betrachtung der Alerts hilfreich. Prinzipiell ist ein Alert eine Fehlermeldung des Systems, die Unstimmigkeiten bei der Verifizierung oder einer anderen Transaktion anzeigt. Diese Fehlermeldung kommt aus dem jeweiligen NMVS und wird dem OBP (Onboarding Partner EMVO) über den EU-Hub zur Verfügung gestellt. Nach einer Analyse wird daraus

ein Fälschungsverdacht, wenn kein technischer Fehler identifiziert werden kann. Damit im konformen Betrieb eine Packung, die einen Alert ausgelöst hat, abgegeben werden kann, ist eine „Heilung“ des Fehlers nötig. Das bedeutet, dass das auslösende Problem behoben oder ggf. der Status der Packung korrigiert werden muss. Dies ist allerdings nicht immer möglich, mit der Konsequenz, dass eine solche Packung „verloren“ ist. Da für die hier dargestellte Thematik eine Differenzierung zwischen OBP und Marketing Authorisation Holder (MAH) von untergeordneter Bedeutung ist, wird in diesem Beitrag vereinfachend der Begriff Hersteller verwendet.

Alerts können vielfältige Ursachen haben. Der Hersteller kann die Daten nicht oder nur z. T. hochgeladen haben oder einen Fehler bei der Codierung gemacht haben. Sowohl die Technik als auch der Faktor Mensch kommen dabei als Fehlerquelle in Frage. Nach über einem Jahr Echtbetrieb und der vorherigen Möglichkeit zum ausgiebigen Testen erscheint es erklärungsbedürftig, warum es immer noch zu Fehlern auf Herstellerseite kommt. Einer der Gründe ist, dass in der Zeit vor dem

Stichtag zwar häufig Proof-of-Concept-Tests stattfanden, also Tests, ob man serialisieren und Daten hochladen kann, die dann wieder in einer Apotheke zum Ausbuchen verwendet werden können. Allerdings wurde mit der Implementierung interner Prozesse und der Aufnahme des Regelbetriebes oft erst sehr spät begonnen. Gängige Ursachen dafür waren, dass auf Details zur Umsetzung der delegierten Verordnung (EU) 2016/161 gewartet wurde, eine frühzeitige Umsetzung ein Kostenfaktor gewesen wäre oder auch Artworks oder Technik noch nicht soweit waren. Beispiele für noch fehlende Details zur Umsetzung waren das Alertmanagement, die Diskussion über die Codierung von Multi Country Packs oder die Behandlung von Ausschuss an der Verpackungsline. Technisch kam die hohe Komplexität der Systemlandschaft erschwerend hinzu.

Die Abb. 1 zeigt generisch eine recht verbreitete Systemlandschaft. Der Hersteller verwaltet seine Daten in einem System in der Cloud, das Seriennummern generiert und an interne wie externe Produktionsstätten verteilt. Nach erfolgter Verpackung werden die Serialisierungsdaten wieder in das System hochgeladen. Von dort erfolgt die Weitergabe an das Zielsystem, hier an den EU-Hub oder, wenn man selbst CMO ist, meist an den Auftraggeber. Der Anstoß für das Weiterschicken von Daten kann entweder manuell oder ausgelöst von Ereignissen wie z. B. Freigabe oder Versand im Enterprise-Resource-Planning(ERP)-System erfolgen. Dieser Vorgang ist besonders kritisch: Wenn es nicht nur ein einheitliches Vorgehen, sondern auch Varianten gibt, steigt die Fehlerwahrscheinlichkeit. Varianten können entstehen, wenn nicht alle CMOs auf exakt die gleiche Weise integriert sind oder neben den Serialisierungsdaten nicht alle Ereignisse über die Schnittstelle liefern, die für die Automatisierung gebraucht werden. Das Gleiche ist so-

gar bei internen Produktionsstätten möglich.

Alerts entstehen auch aufseiten der End-User, also Apotheken, Krankenhäuser und Großhändler. Häufigste Ursache sind Softwarefehler oder Fehlkonfigurationen von Scannern zum Lesen der Codes. Dies erscheint auf den ersten Blick in der stark regulierten Welt des Gesundheitswesens sehr ungewöhnlich, wo doch auf Herstellerseite ein sehr hoher Aufwand für die Qualifizierung und Validierung der Systeme betrieben wird. Diese Pflicht besteht jedoch so nicht in der Apotheke. Da es dort i. d. R. weder IT-Spezialisten noch Experten für Serialisierung gibt, lag das Projekt de facto meist in der Hand der Softwarehäuser. Hinzu kam ein enges Zeitfenster für den Roll-out, in dem für jede Apotheke die Installation und Inbetriebnahme der Software sowie eine Einweisung der Anwender in die Bedienung zu bewältigen waren.

Im einfachsten Fall entsteht der Alert durch einen Scanner, der „Y“ und „Z“ vertauscht, weil er fälschlicherweise als US-Tastatur konfiguriert ist. Oft interpretiert die Software die vom Scanner kommende Zeichenfolge auch falsch, was an unvollständigen oder offensichtlich falsch getrennten Datenfeldern in den Alerts erkennbar ist. Hinzu kommt, dass Fehlermeldungen für den Anwender häufig nicht aussagekräftig sind. Eine Meldung, die an den Autor herangetragen wurde, lautete „BARCODEFEHLER - Der Barcode konnte nicht korrekt verarbeitet werden“. Daraus war nicht ersichtlich, ob der Code nicht interpretiert werden konnte, ein Alert aufgetreten war oder das Apothekensystem gerade nicht antwortete. Noch unangenehmer war das Verhalten von Systemen, die im Fehlerfall die Anfrage zyklisch wiederholten und dadurch eine sehr hohe Anzahl an Alerts verursachten. Eine besondere Herausforderung, diese Systeme fehlerfrei zu bekommen, liegt in der hohen Anzahl der Anbieter. Allein in Deutschland sind es

mit über 400 deutlich mehr als zunächst angenommen.

Neben technischen Ursachen spielt auch das Handling eine Rolle. Ist es der normale PC-Anwender z. B. gewohnt, einfach nochmal zu klicken, wenn etwas nicht gleich reagiert, kann ein weiterer Scan der Packung durchaus zu einem Alert führen, denn bei 2 Packungen mit gleicher Seriennummer könnte mindestens eine gefälscht sein. Man versucht zwar bereits, systemseitig solche Fehler zu erkennen, dennoch kann es bei ungünstigem Timing zu Alerts kommen („Time-out-Problem“).

Selbst die zentralen Systeme arbeiten noch nicht ganz reibungslos. Bis alle Intermarket-Transaktionen (Anfrage kommt nicht aus dem Land, in dem die Daten liegen) fehlerfrei funktionieren und auch alle Alerts durchgereicht werden, ist es ein langer Weg.

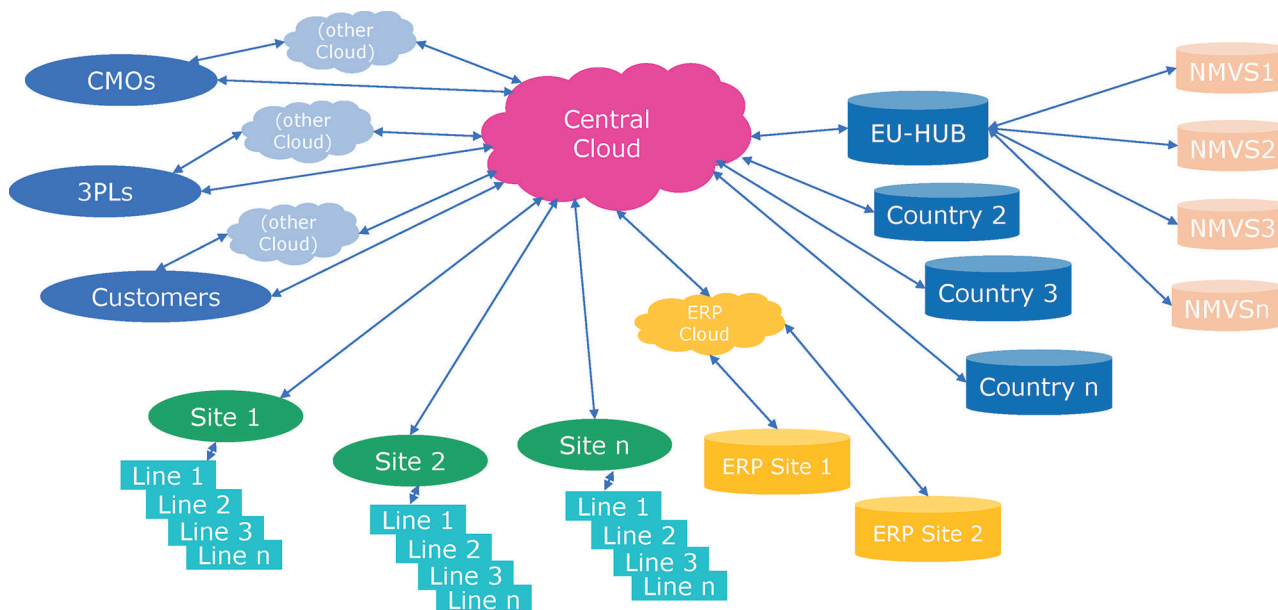
Von dieser Situation in einen regelkonformen Betrieb zu gelangen, erweist sich als schwieriger Prozess. Nicht nur, weil es technisch komplex ist, sondern weil alle Beteiligten auf ihrer Seite am Abstellen von Fehlerquellen arbeiten müssen. Dabei gilt es, „Fingerpointing“ zu vermeiden und „Empfindlichkeiten“ einiger Beteiligter zu überwinden.

Ansätze für Verbesserungen

Die Verbesserungspotenziale sind vielfältig:

Hersteller können sowohl technische als auch organisatorische Schwachstellen minimieren. Dazu beitragen können stärker standardisierte Prozesse mit weniger Fallunterscheidungen und damit weniger Fehlerquellen. Es ist viel gewonnen, nicht mehr unterscheiden zu müssen, ob die Ware von der internen Produktionsstätte, der CMO A oder der CMO B kommt, anstatt im einen Fall einen automatisierten Prozess zu haben, im nächsten einen manuellen Schritt und im dritten gar eine Kommunikation zwischen den beteiligten Stellen.

■ **Abbildung 1**



Systemlandschaft unternehmensinterner und -externer IT mit Anbindung an zentrale/länderspezifische Systeme (verbreitete Variante; Quelle der Abbildung: der Autor/Merck KGaA).

Wenn am Datentransfer IT-Systeme mit komplexen Schnittstellenprozessen beteiligt sind, kann ein Ausfall mit einem Monitoring rechtzeitig erkannt werden. In bestimmten Konstellationen kann es auch sinnvoll sein, eine Packung der jeweiligen Charge auf Verfügbarkeit im NMVS zu prüfen.

Im Verpackungsbetrieb ist es wichtig, dass die Mitarbeiter zum Thema Serialisierung geschult sind und auch im Fall von Störungen an den Maschinen richtig handeln. Dies mag trivial klingen, jedoch besteht z. B. ein großer Unterschied, ob mit dem Auge erkennbar ist, ob eine Packung einwandfrei ist oder ob nun auch ein Status im System geprüft werden muss.

Hersteller können jedoch nicht nur Fehler im eigenen Haus verhindern, sondern auch zur Vermeidung bekannter Probleme entlang der weiteren Kette beitragen. So ist zwar eine Verschlüsselung des Tages beim Verwendbarkeitsdatums mit „00“ spezifikationsgemäß, wenn nur der Monat ohne konkreten Tag angegeben werden soll. Diese Darstellung führt aber in einigen NMVS und End-User-Systemen zu Alerts,

weil dies nicht so in der Software implementiert wurde. Als unproblematisch hat sich dagegen die Angabe des letzten Tags des Monats erwiesen.

Ein weiterer Ansatzpunkt ist eine Beschränkung der bei Chargen- und Seriennummern verwendeten Zeichen. Durch den Verzicht auf „Y“ und „Z“ kann das o. g. Problem mit den fehlkonfigurierten Scannern umschifft werden. Gleiches gilt auch für einige andere Zeichen, um bei manuellen Eingaben der variablen Daten Verwechslungen und damit Alerts zu vermeiden. Konkrete Empfehlungen finden sich in dem FAQ-Dokument der EU-Kommission zur Delegierten Verordnung, den Codierregeln von Securpharm sowie dem entsprechenden Dokument der EMVO. Die Umsetzung im Unternehmen erweist sich nicht immer als einfach, da interne Konventionen davon abweichen können und wegen der Chargennummern nicht nur das System zur Serialisierung betroffen ist.

Das Verbesserungspotenzial auf End-User-Seite beginnt mit dem Überprüfen der Scannerkonfiguration. Hierzu hat die NGDA (Netzge-

sellschaft Deutscher Apotheker mbH, betreibt das Apothekensystem in Deutschland) bereits Testcodes zur Verfügung gestellt (s. https://ngda.de/wp-content/uploads/sec_Scannertest_v1.2a.pdf). Die Behebung von Softwarefehlern und die Optimierung zur Fehlervermeidung stellt einen größeren Aufgabenblock dar. Die oben beschriebene Art der auftretenden Fehler lässt darauf schließen, dass die Software oft nicht ausreichend bzw. nicht praxisnah genug getestet wurde. Auch ohne den formalen Qualifizierungs- bzw. Validierungsansatz wie beim Hersteller könnten dokumentierte Tests und vielleicht auch seitens der NMVOs herausgegebene Testpläne viel zur Qualitätsverbesserung beitragen. Eine Risikoanalyse könnte zeigen, was das Softwarehaus allein testen kann und was vor Ort in der Apotheke getestet werden sollte. So können z. B. Testpläne und Listen mit freigegebenen Scannern inklusive Konfigurationsanweisungen entstehen.

Bei der Fehlerbehebung stellen die Kommunikationswege eine Herausforderung dar: Die Apotheke hat einen Vertrag mit der NGDA

und einen Vertrag mit dem Softwarehaus, das die Betriebssoftware zur Verfügung stellt. Eine direkte Beziehung zwischen NGDA und Softwarehäusern besteht nicht. Wenn nun auf NMVS-Ebene anhand von Alerts festgestellt wird, dass wahrscheinlich ein Softwarefehler vorliegt, kann die NGDA feststellen, um welche Software es sich handelt und an den Softwareanbieter herantreten. Dies ist bei der Vielzahl der Anbieter und ohne direkten Durchgriff kein leichtes Unterfangen.

Ein weiterer Kommunikationsweg ist vom End-User zum Hersteller zu beobachten. Während letzterer systemseitig nur einen anonymisierten Alert bekommt, kann die Apotheke ihrerseits durchaus Kontakt aufnehmen, wenn eine Packung zu einer roten Ampel führt. Auf diese Weise können pragmatisch zumindest Fehler behoben werden, die beim Hersteller entstanden sind. Zu lernen ist dabei, wie beim Hersteller die Bearbeitung möglichst schnell und effektiv erfolgen kann und welche Informationen für eine Überprüfung fließen müssen. Fotos der Packung haben sich hier als sehr hilfreich erwiesen.

Das Wichtigste aber ist die Bereitschaft, sich mit dem Thema zu beschäftigen und aktiv zu werden. Hier wird wahrscheinlich noch etwas Überzeugungsarbeit nötig sein, um Serialisierung nicht nur als lästige Pflicht, sondern als notwendigen Beitrag zur Bekämpfung von Fälschungen zu sehen.

Ein Blick über die Grenzen Deutschlands hinaus

Während es in Deutschland noch keinen Termin für das Ende der Stabilisierungsperiode gibt (Stand: Juli 2020), gibt es in einigen anderen Ländern Europas unterschiedliche

Ansätze in Richtung konformer Betrieb. Beispiele dafür sind Slowenien, Frankreich und Österreich.

In Slowenien ist die Stabilisierungsperiode seit dem 01.12.2019 beendet. Für das Auftreten von Alerts wurde ein verbindliches Prozedere für alle Beteiligten festgelegt. Dieses listet konkrete Prüfpunkte für End-User und Hersteller auf. Die Bearbeitungszeit beträgt lediglich 24 Stunden oder bis zum Ende des nächsten Werktags, wenn ein Feiertag dazwischen liegt. Solange soll das Produkt beim End-User in Quarantäne verbleiben, danach wird es zum Großhändler zurückgeschickt. Zur Kommunikation steht ein Onlineportal zur Verfügung. An dem Prozess ist auch das slowenische Institut zur Überprüfung von Arzneimitteln ZAPAZ beteiligt. Für diese Herangehensweise spricht, dass offenbar bereits innerhalb einiger Stunden ein großer Anteil der Alerts gelöst wird.

In Frankreich besteht weiterhin die Stabilisierungsperiode. Lange Zeit wartete man darauf, dass die Apotheken an das System angeschlossen werden. Diese wurden schließlich Anfang Jan. 2020 aufgefordert, die Verbindung zu aktivieren. Bemerkenswert dabei ist, dass gleich eine Art Schulungsunterlage mit einer gut verständlichen Erklärung des Systems und konkreten Handlungsanweisungen für den Fall von Alerts zur Verfügung stand. Darin findet sich mehrfach eine Aufforderung zur Schulung der Mitarbeiter. Damit wird ein Punkt aufgegriffen, der sich bereits aufseiten der Hersteller als äußerst wichtig erwiesen hat. Außerdem steht ein Testsatz an Datamatrixcodes zur Überprüfung der Scannerkonfiguration zur Verfügung.

Österreich ist seit dem 09.02.2020 zu einer „Startphase Echtbetrieb“ übergegangen, in der zwar noch

Packungen trotz Alert abgegeben werden können, sonst aber alle Pflichten in Kraft sind. Es wird klar aufgeführt, was die Beteiligten bei einem Alert zu tun haben. Der AMVS (Austrian Medicines Verification System GmbH) kommt eine koordinierende Rolle zu, dazu darf sie auch ggf. Einsicht in den Prüfpfad nehmen. Interessant ist, dass der End-User aufgefordert wird, sich bei Bedarf an seinen Softwareanbieter zu wenden.

Durch diese Ansätze wird nochmal deutlich, dass alle Beteiligten gemeinsam und mit klar definierten Verantwortlichkeiten an der zeitnahen Analyse und Reduktion der Alerts arbeiten müssen. Die Wichtigkeit von Schulungen kann dabei gar nicht genug betont werden.

Für die Glaubwürdigkeit des Systems und um von den getätigten Investitionen sowie dem täglichen Mehraufwand im Sinne des Fälschungsschutzes zu profitieren, sind gezielte Schritte in Richtung eines konformen Betriebs erforderlich. Zusätzlicher Druck entsteht durch die Notwendigkeit zur Weiterentwicklung und Optimierung des Systems. Da sowohl Krankenhäuser als auch Logistik nach einer Möglichkeit verlangen, größere Mengen ohne Scannen von Einzelpackungen zu buchen, geht der nächste Schritt in Richtung Aggregation. Dieser wird nur möglich sein, wenn der vorherige Meilenstein erfolgreich abgeschlossen wurde.

Korrespondenz:

Klaus Egner
Merck Healthcare KGaA
Global Healthcare Operations |
Global Engineering & Technology
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt (Germany)
e-mail: Klaus.Egner@merckgroup.com