

Bundesinstitut für Impfstoffe
und biomedizinische Arzneimittel



// QUALITÄTSMANAGEMENT

HANDBUCH //

INHALT

Vorwort	Seite 3	5. Kontinuierlicher Verbesserungsprozess	Seite 25
1. Organisation	5	5.1 Externe Aspekte	25
1.1 Rechtliche Identifizierbarkeit	5	5.1.1 Nationale Akkreditierung durch die DAkkS	25
1.2 Geltungsbereich und Organisationsstruktur	6	5.1.2 MJA – Mutual Joint Audits der EDQM	25
1.3 QM-Organen	8	5.1.3 BEMA – Benchmarking der European Medicines Agencies	25
2. Strategisches Qualitätsmanagement des Paul-Ehrlich-Instituts	11	5.1.4 WHO – Begutachtungsverfahren	25
2.1 Qualitätspolitik	11	5.2 Interne Aspekte	26
2.2 Auditstrategie	12	5.2.1 Interne Audits	26
2.3 Akkreditierungsstrategie	12	5.2.2 Managementbewertung	26
2.4 Gute regulatorische Praxis als Standardanforderung an das QM-System	13	5.2.3 Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen (CAPA)	26
3. Interaktion mit Kunden und Anspruchsgruppen	15	6. Wahrung der Integrität	28
3.1 Auftraggeber, Öffentlichkeit und Anspruchsgruppen	15	6.1 Unparteilichkeit, Unabhängigkeit und Integrität	28
3.2 Leistungsangebot	15	6.2 Datenschutz	28
3.3 QM-Prozessmodell	17	Ansprechpartner	29
3.4 Kommunikation	19	Glossar	30
3.4.1 Informationsrückfluss und Kundenzufriedenheit	19	Impressum	32
3.4.2 Beschwerdemanagement	19		
4. Sicherstellung der Amtsaufgaben	21		
4.1 Qualifikation des Personals	21		
4.2 Qualitätssicherung der regulatorischen Entscheidungen	21		
4.3 Geräte und Prüfmittel	21		
4.4 Räumlichkeiten und Umgebungsbedingungen	22		
4.5 Dokumente, Aufzeichnungen und elektronische Daten	22		

Allgemeine Hinweise

Das vorliegende QM-Handbuch ersetzt die bisherigen Qualitätssicherungsrichtlinien (QSRs) des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI). Diese Druckversion basiert auf der PEI-intern gelenkten QM-Version III. Drucke und elektronische Kopien unterliegen keiner Aktualisierung. Vervielfältigungen, auch auszugsweise, sind nicht ohne Zustimmung des Paul-Ehrlich-Instituts gestattet.

Es sind stets Personen männlichen und weiblichen Geschlechts gleichermaßen gemeint, aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit wird in diesem QM-Handbuch nur die männliche Form verwendet.

VORWORT



Liebe Leserin, lieber Leser,

das [Paul-Ehrlich-Institut](#) (PEI) hat seit dem Jahr 1999 ein Qualitätsmanagement-System (QM-System) gemäß DIN EN ISO/IEC 17025 etabliert und damit eine qualitätssichernde Basis für standardisierte Prozesse im Rahmen der Zulassung und Prüfung von Arzneimitteln geschaffen. Alle für das Institut geltenden Normen und Richtlinien werden durch das QM-System erfüllt. Seit der ersten Akkreditierung im Jahr 2001 sind alle chargenprüfenden Fachgebiete des Paul-Ehrlich-Instituts bestrebt ihre Methodenkompetenzen aufrecht zu erhalten und stetig weiter zu entwickeln.

Die Institutsleitung ist für das Qualitätsmanagement (QM) verantwortlich. Sie fördert und unterstützt die Weiterentwicklung des QM-Systems, das effizient alle Anforderungen der für das Institut geltenden Normen und Richtlinien erfüllt. Hierzu ist die Wahrnehmung der Verantwortlichkeiten der jeweiligen Führungskräfte für das QM-System entscheidend.

Innerhalb Europas steht das Paul-Ehrlich-Institut mit anderen Arzneimittelagenturen im Dienste der Gesundheit von Mensch und Tier und beteiligt sich zur Qualitätssicherung mit am Benchmarking der Europäischen Arzneimittelagenturen, das innerhalb des EU-Netzwerks der Behörden etabliert wurde. Auch auf internationaler Ebene unterstützt das Paul-Ehrlich-Institut auf Grund seiner herausragenden Stellung und Expertise die WHO als [Kooperationszentrum](#) für Blutprodukte und In-vitro-Diagnostika sowie für die Standardisierung und Bewertung von Impfstoffen.

Die Beschäftigten des Paul-Ehrlich-Instituts sind die tragende Säule und die wichtigste Ressource des Instituts. Das im Institut etablierte Konzept zur Personalentwicklung trägt dazu bei, die beruflichen Kenntnisse und Fähigkeiten der Mitarbeiter durch Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen aufrechtzuerhalten und zu erweitern. Ebenfalls ist es wichtig eine umfassende Arbeitssicherheit der Beschäftigten zu gewährleisten. Aktivitäten im Bereich des Arbeitsschutzes sowie des betrieblichen Gesundheitsmanagements schaffen ein sicheres Arbeitsumfeld und sind eine Grundlage für qualitativ hochwertige Arbeit. Das Paul-Ehrlich-Institut trägt auch aktiv zur Erhaltung der Umwelt bei und sorgt für eine gesetzeskonforme Entsorgung aller anfallenden Schadstoffe. Diese Aspekte sind primär nicht QM-relevant, werden jedoch im QM-System des Paul-Ehrlich-Instituts berücksichtigt, da sie essentiell für die Durchführung qualitativ hochwertiger Arbeit sind.

Das vorliegende QM-Handbuch bildet die Basis des QM-Systems und richtet sich an alle Beschäftigten, die mit der Wahrnehmung qualitätsrelevanter Aufgaben betraut sind. Es dient auch als übergeordneter Leitfaden für alle, die sich über die Funktion und Gestaltung des QM-Systems informieren wollen.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'S. Vieths', written in a cursive style.

Prof. Dr. Stefan Vieths
Vizepräsident des Paul-Ehrlich-Instituts



1. ORGANISATION

Das QM-System des Paul-Ehrlich-Instituts umfasst alle Bereiche, die mit regulatorischen Verfahren und experimentellen Prüfungen in Verbindung mit der Zulassung / Autorisierung des Inverkehrbringens von Produkten im Zuständigkeitsbereich des Instituts betraut sind und die diese Bereiche mit qualitätsrelevanten Tätigkeiten unterstützen oder diesen zuarbeiten. Nachfolgend werden die Funktion und Gestaltung des im Paul-Ehrlich-Institut implementierten QM-Systems beschrieben.

1.1 Rechtliche Identifizierbarkeit

Das Paul-Ehrlich-Institut ist eine Bundesoberbehörde mit Sitz in Langen und der Anschrift

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und Biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen

Das Paul-Ehrlich-Institut unterliegt der Dienst- und Fachaufsicht durch das [Bundesministerium für Gesundheit](#) (BMG) (außer PEI-IVD: Prüflabor für In-vitro-Diagnostik). Für die Abteilung Veterinärmedizin ist zudem das [Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft](#) (BMEL) als Fachaufsicht zuständig. Das Institut ist organisatorisch selbstständig und handelt als Organ der Bundesrepublik Deutschland, die als Körperschaft des öffentlichen Rechts juristische Person ist.

Durch das „Gesetz zur Errichtung eines Bundesamtes für Sera und Impfstoffe“ wurde 1972 aus der damaligen hessischen Prüfbehörde eine Bundesoberbehörde mit der Aufgabe der Zulassung und Chargenprüfung von biomedizinischen Human-Arzneimitteln und immunologischen Tier-Arzneimitteln. Durch Forschung zu und Prüfung der biomedizinischen Arzneimittel trägt das Paul-Ehrlich-Institut maßgeblich zu deren Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit bei. Die Aufgaben des Instituts konkretisieren sich im Wesentlichen durch die Regelungen des Arzneimittelgesetzes (AMG), des Transfusionsgesetzes (TFG), des Transplantationsgesetzes (TPG), des Medizinproduktegesetzes (MPG) und des Tierseuchengesetzes (TierSG) sowie der Tierimpfstoffverordnung (Tierimpfstoff-VO). Daneben ist die wissenschaftliche Arbeit bei

Zulassungsverfahren der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) für die Beurteilung von Arzneimitteln nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zu nennen.

Beim Paul-Ehrlich-Institut ist ein Prüflabor für In-vitro-Diagnostika (PEI-IVD) eingerichtet. Nach dem Medizinproduktegesetz §32 (2) ist dies ein fachlich unabhängiges Prüflabor, das mit benannten Stellen und anderen Organisationen zusammenarbeitet. Aufgabe des Prüflabors ist es, den hohen Sicherheitsstandard der IVD zu gewährleisten, und es nutzt dabei die beim Paul-Ehrlich-Institut vorhandene Kompetenz und langjährige Erfahrung auf dem Gebiet der Zulassung und Chargenprüfung. Das Institut stellt dem IVD geeignete Räume sowie die erforderliche Infrastruktur zur Verfügung und nimmt die Dienstaufsicht wahr. Fachlich ist das Prüflabor direkt dem BMG unterstellt. PEI-IVD hat ein eigenes QM-System etabliert und erfüllt die Anforderungen nach DIN EN ISO/IEC 17025. Als Prüflabor ist PEI-IVD von der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) gemäß DIN EN ISO/IEC 17025 und der IVD-Richtlinie 98/79/EG anerkannt.



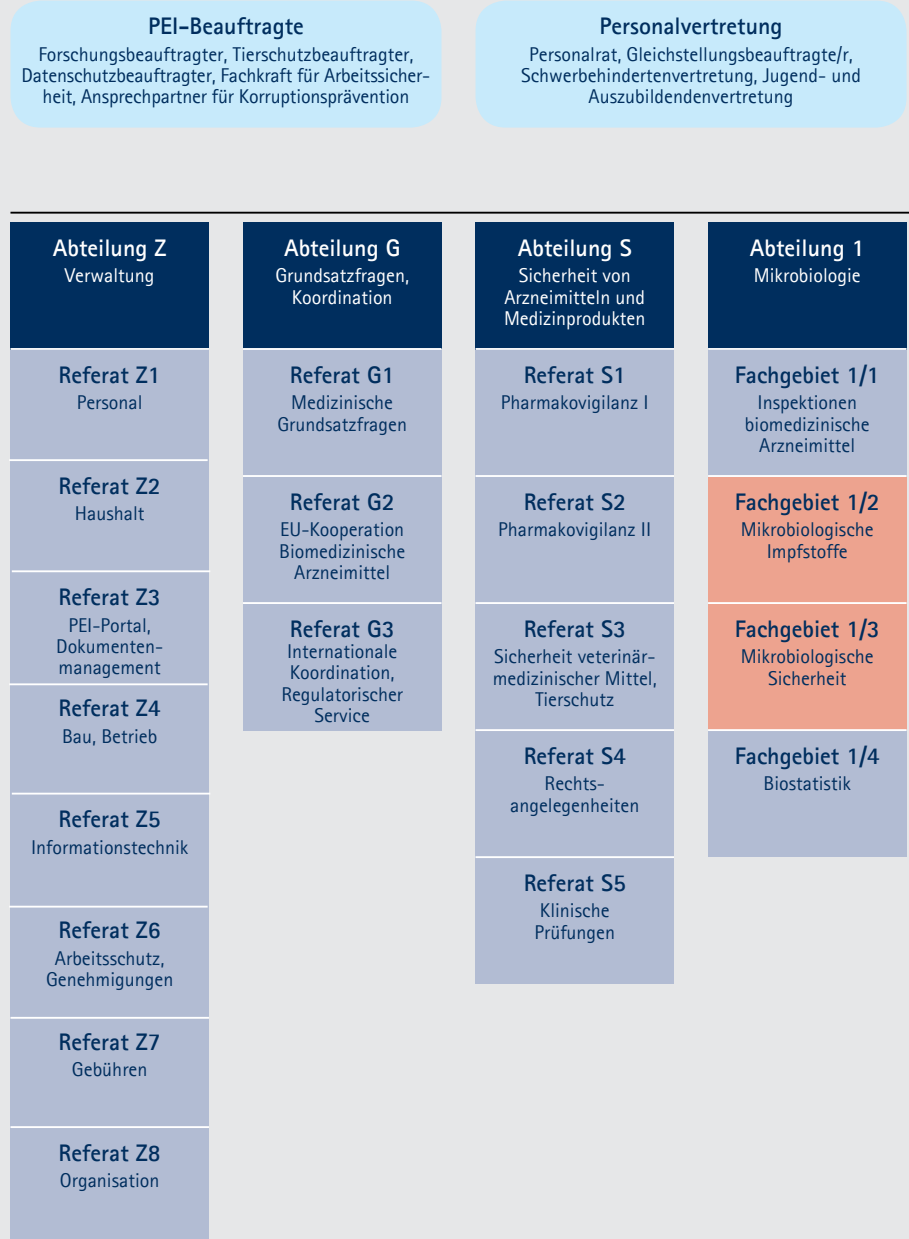
1.2 Geltungsbereich und Organisationsstruktur

Die folgende Abbildung 1 zeigt das Organigramm des Paul-Ehrlich-Instituts. Die dunkelblau / graublau markierten Organisationseinheiten sind Teil eines prozessorientierten Qualitätsmanagementsystems, die sich an der DIN EN ISO 9001 orientieren. Die in der Grafik hellrot markierten Bereiche erfüllen die Anforderungen an die Kompetenz für Prüflaboratorien nach DIN EN ISO/IEC 17025 (siehe Akkreditierungsurkunde bzw. Leistungsverzeichnis auf der Homepage des Paul-Ehrlich-Instituts).

Damit ist die qualitätssichernde Basis für standardisierte Prozesse im Rahmen der Prüfung von Arzneimitteln und Zulassungen gegeben. Alle anderen Bereiche, wie beispielsweise die Forschung, sind nicht in das QM-System eingebunden.

- Dienst- und Fachaufsicht
- - - - Dienstaufsicht
- Organisationseinheiten eingebettet in ein prozessorientiertes QM-System nach DIN EN ISO 9001
- Fachgebiete mit Kompetenz nach DIN EN ISO/IEC 17025 Prüfungen in den Bereichen Biologie und Chemie durchzuführen (akkreditierter Bereich) (Details siehe Akkreditierungsurkunde)
- Nicht im QM-System eingebunden
- Beauftragte, Ansprechpartner und Personalvertreter des Paul-Ehrlich-Instituts

Abbildung 1: Geltungsbereich des QM-Systems im Paul-Ehrlich-Institut



Institutsleitung
Präsident
Vizepräsident

Leitungsreferate

Referat L1 Leitungsassistenz, Sprachendienst	Referat L2 Controlling, Qualitätsmanagement	Referat L3 Presse, Information
---	--	---

PEI-IVD
Prüflabor für IVD

Abteilung 2 Virologie	Abteilung 3 Immunologie	Abteilung 4 Veterinärmedizin	Abteilung 5 Allergologie	Abteilung 6 Medizinische Biotechnologie	Abteilung 7 Hämatologie/ Transfusionsmedizin
Fachgebiet 2/1 Virale Impfstoffe	Fachgebiet 3/1 Immunchemie	Fachgebiet 4/1 Bewertung immunologischer Tierarzneimittel	Fachgebiet 5/1 Chargenprüfung und Allergenanalytik	Fachgebiet 6/1 Arzneimittel für Neuartige Therapien, Gewebezubereitungen	Fachgebiet 7/1 Gerinnungs- produkte I
Fachgebiet 2/2 AIDS, Neue und neuartige Erreger	Fachgebiet 3/2 Mono- und polyclonale Antikörper	Fachgebiet 4/2 Internationale Zusammenarbeit und Chargenprüfung Geflügelviren	Fachgebiet 5/2 Test- und Therapie-Allergene	Fachgebiet 6/2 Nicht virale Gentransfer- Arzneimittel	Fachgebiet 7/2 Gerinnungs- produkte II
Fachgebiet 2/3 Virussicherheit	Fachgebiet 3/3 Morphologie	Fachgebiet 4/3 Produktionsprüfung immunologischer Tierarzneimittel	Fachgebiet 5/3 Klinische Allergologie	Fachgebiet 6/3 Tissue Engineering, Somatische Zelltherapeutika	Fachgebiet 7/3 Chargenprüfung Blutprodukte, Logistik
Fachgebiet 2/4 Molekulare Virologie	Fachgebiet 3/4 Therapeutische Impfstoffe	Fachgebiet 4/4 Zentrale Tierhaltung	Fachgebiet 5/4 Rekombinate Allergentherapeutika	Fachgebiet 6/4 Avitale Gewebezube- reitungen, Xenogene Zelltherapeutika	Fachgebiet 7/4 Transfusionsmedizin
				Fachgebiet 6/5 Virale Gentransfer- Arzneimittel	

PEI-Forschungsgruppen

Forschung Präsident	Forschung Vizepräsident	LOEWE- Professur	Wissenschaftliche Nachwuchsgruppen
--------------------------------	------------------------------------	-----------------------------	---

1.3 QM-Organе

Das Referat L2 „Controlling, Qualitätsmanagement“ koordiniert das Qualitätsmanagement des Paul-Ehrlich-Instituts und fungiert als Schnittstelle und Dienstleister für die Abteilungen sowie die Institutsleitung (siehe Abbildung 2). Im Referat L2 sind der Qualitätsmanagement-Beauftragte des Paul-Ehrlich-Instituts (QMB-PEI) und der Stellvertreter angesiedelt. Sie sorgen im Auftrag der Institutsleitung dafür, dass die Forderungen der für das Paul-Ehrlich-Institut gültigen Normen und weiterer externer Anforderungen in Bezug auf das QM-System umgesetzt werden.

Auf Abteilungsebene sind die jeweiligen Abteilungs- und Fachgebietsleitungen für das QM-System verantwortlich. Benannte QM-Beauftragte der Abteilungen und deren Stellvertreter sorgen für die Umsetzung der geltenden ISO-Normen, DAkkS- und EDQM-Anforderungen in den in das QM-System eingebundenen Organisationseinheiten. Sie sind für die Berichterstattung des Qualitätsmanagements innerhalb

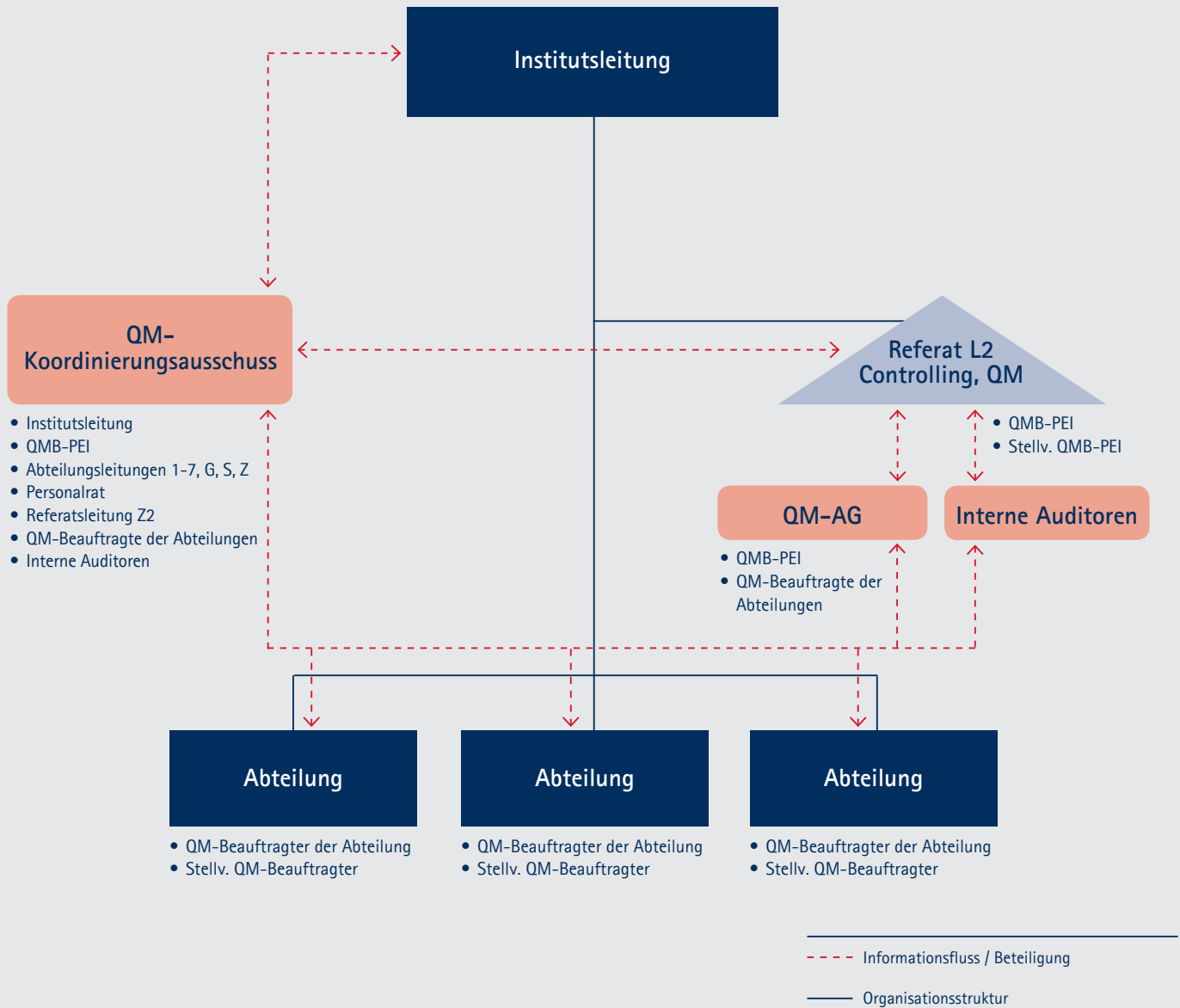
der Abteilung zuständig (siehe Kapitel 5.2.2, Managementbewertung) und begleiten ihre Organisationseinheiten bei externen und internen Audits (siehe Kapitel, 5.1 und 5.2). In regelmäßigen Abständen treffen sich die benannten QM-verantwortlichen Mitarbeiter in der QM-AG, um QM-relevante Themen zu besprechen.

Die Wirksamkeit des QM-Systems wird von internen Auditoren hinsichtlich der Erfüllung vorher definierter spezifischer Kriterien in internen Audits (siehe Kapitel 5.2) regelmäßig überprüft.

Ein weiteres Organ bildet der QM-Koordinierungsausschuss, der sich einmal im Jahr zur Besprechung der jährlichen Managementbewertung und zur grundsätzlichen Diskussion strategischer QM-Fragen trifft.



Abbildung 2: Organisation des QM-Systems am Paul-Ehrlich-Institut





2. STRATEGISCHES QUALITÄTSMANAGEMENT DES PAUL-EHRLICH-INSTITUTS

Die Leitprinzipien des Paul-Ehrlich-Instituts beschreiben gemeinsame Werte und Grundlagen des Arbeitens im Institut:

- Wir setzen unser Wissen und Können für Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität sowie die Verfügbarkeit und Neuentwicklung biologischer Arzneimittel ein.
- Wir wirken aktiv und kooperativ auf nationaler, europäischer und globaler Ebene.
- Experimentelle Forschung auf hohem Niveau bildet eine unersetzliche Grundlage unserer Kompetenz.
- Hohe Qualität kennzeichnet unsere Arbeitsergebnisse, gepaart mit kurzen Bearbeitungszeiten und Wirtschaftlichkeit.
- Wir stellen uns dem internationalen Wettbewerb.
- Wir erreichen unsere Ziele durch Initiative, Engagement und Teamarbeit.
- Unser Handeln ist geprägt von Unparteilichkeit sowie von Verschwiegenheit, wo notwendig, und Transparenz, wo immer nur möglich.

Zusammen mit der Qualitätspolitik des Paul-Ehrlich-Instituts bilden sie ein umfassendes und gemeinschaftliches Verpflichtungskonzept. Die Qualitätspolitik gilt für alle QM-relevanten Bereiche des Instituts sowie für alle weiteren Organisationseinheiten, die diesen Bereichen zur Erfüllung ihrer Aufgaben in qualitätsrelevanter Weise zuarbeiten. Das QM-System soll die Qualität der regulatorischen Arbeit und die Qualität der in der experimentellen Testung bzw. Chargenprüfung von Arzneimitteln eingesetzten Prüfmethode sicherstellen. Das QM-System unterliegt einer kontinuierlichen Evaluierung von Nutzen und Aufwand und wird im Hinblick auf die Ziele des Paul-Ehrlich-Instituts optimiert.

2.1 Qualitätspolitik

Die Qualitätspolitik des Paul-Ehrlich-Instituts dient grundsätzlich und in erster Linie der Erfüllung seiner Mission, demnach der Förderung von Qualität, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln. Das Paul-Ehrlich-Institut hat dabei den Anspruch, in diesen Feldern international Maßstäbe zu setzen, was auch durch eine konsequente Verbindung von Zulassung und Forschung erreicht werden soll.

- Das QM im Paul-Ehrlich-Institut soll unter den Aspekten der Normenreihe DIN EN ISO 9000 ff., konform zur DIN EN ISO/IEC 17025, in angemessener Weise zur Gewährleistung guter fachlicher Praxis¹ und Qualität betrieben werden. Die durchgeführten Prüfverfahren und die Prüfgebiete sind in der Anlage zur Akkreditierungsurkunde, die öffentlich zugänglich ist, gelistet.
- Qualität steht für das Paul-Ehrlich-Institut im Vordergrund. Kommerzielle, finanzielle oder sonstige Einflüsse dürfen die Qualität der Arbeit nicht beeinflussen. Dies steht nicht im Widerspruch zu Sparsamkeit und Wirtschaftlichkeit denen das Paul-Ehrlich-Institut als Bundesinstitut verpflichtet ist. Die Ressourcen zur Durchführung des Qualitätsmanagements sollen den Qualitätszielen angemessen sein.
- Der Aspekt der kontinuierlichen Verbesserung ist ein Grundgedanke und ständige Verpflichtung des Qualitätsmanagements im Paul-Ehrlich-Institut. Hierzu gehört, dass konstruktive Kritik ausgetauscht und offen und sachbezogen mit Fehlern umgegangen wird. Veränderungen, die durch kontinuierliche Verbesserungen oder auch andere Einflüsse auf das QM-System wirken, werden dokumentiert (Change Control) und im jährlichen QM-Review bewertet.

¹ Gute fachliche Praxis ist hier im Sinne der ISO-Norm, nicht im Sinne der GFP nach Gewebegesetz zu verstehen.

- Das Zielsystem des Instituts soll noch stärker mit dem Qualitätsmanagement verwoben werden. Bereits etabliert sind die Ableitung von Zielen aus Qualitätsanforderungen und die jährliche Evaluation dieser Ziele durch die Hausleitung. Eine engere Verknüpfung von qualitativen, fachlichen und Management-Zielen kann hier weitere positive Synergien bieten.
- Qualitätsmanagement kann nur dann effizient und effektiv betrieben werden, wenn es adäquat und adressatengerecht vermittelt wird. Wichtig sind daher die kontinuierliche Schulung in der Qualitätsdokumentation und die Weiterbildung zur Förderung von Fach- und Sozialkompetenz.
- Die Möglichkeiten, die dem Paul-Ehrlich-Institut durch die flexible Akkreditierung der DAkKS gegeben werden, sollen verantwortungsvoll genutzt werden. Dies bedeutet, dass neue validierte Methoden in flexibel akkreditierten Bereichen erst dann als akkreditiert gelten, wenn ein erfolgreiches internes Audit zu der neuen Methode durchgeführt wurde und dabei keine Abweichungen festgestellt bzw. etwaige Abweichungen behoben wurden.
- Für Methoden im Akkreditierungsbereich werden Eignungsprüfungen durchgeführt, um eine kontinuierliche Qualität sicherzustellen. Hierzu existiert ein 5-Jahres-Plan, der periodisch aktualisiert wird. Für Bereiche, in denen keine Ringversuche angeboten werden, werden Strategien entwickelt, um die Fachkompetenz in den akkreditierten Bereichen aufrecht zu erhalten.
- Inhalt und Ablauf der Prüfungstätigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts werden an internationalen Regelungen ausgerichtet. Gleichzeitig wirkt das Institut beispielsweise auf Ebene der EDQM auch an deren Weiterentwicklung aktiv mit. Damit ist der Anspruch auf Vergleichbarkeit vereinheitlichter Prüfverfahren der europäischen offiziellen Prüflaboratorien und Kontrollbehörden mit den pharmazeutischen Unternehmen verbunden.

2.2 Auditstrategie

Die Auditstrategie ist für die akkreditierten Laborbereiche auf die größtmögliche Akzeptanz im OMCL-Netzwerk und die Erfüllung der internationalen Norm DIN EN ISO/IEC 17025 ausgerichtet. Die jährlich intern durchgeführten Audits in den akkreditierten Laborbereichen erfolgen nach einem festgelegten Plan und Programm, wobei innerhalb eines Berichtsjahres alle Elemente des QM-Systems begutachtet werden. Zusätzlich werden auch Analysemethoden der akkreditierten Prüfbereiche in die Begutachtung einbezogen. Hierbei liegt der Fokus primär auf neu entwickelten Methoden, die in den Akkreditierungsumfang aufgenommen werden sollen.

Im regulatorischen Bereich liegt der Fokus der Begutachtung auf den internen Prozessen von Zulassungsverfahren sowie deren Ineinandergreifen über verschiedene Organisationseinheiten hinweg, wobei damit verbundene Unterstützungsprozesse (siehe Kapitel 3.3) ebenfalls im Auditprogramm berücksichtigt werden.

Im Bereich der Pharmakovigilanz wird ein EU-konformes, risikobasiertes QM-System zum Schutz der öffentlichen Gesundheit und des Patienten weiter etabliert. Die Auditplanung ist auf die Begutachtung der internen Abläufe fokussiert und berücksichtigt auch Aspekte der Risikobewertung von Pharmakovigilanz-Kernprozessen durch das „Pharmacovigilance Risk Assessment Committee“ (PRAC).

Alle Änderungen der internen Auditstrategie werden mit der Institutsleitung abgesprochen.

2.3 Akkreditierungsstrategie

Die Anforderungen des QM-Systems sind auf die Qualitätssicherung der Amtsaufgaben und die Erfüllung der Anforderungen an die Kompetenz des Prüflabors gemäß DIN EN ISO/IEC 17025 im Rahmen der staatlichen Chargenprüfung ausgerichtet.

Generell wird für Prüfungen, deren Ergebnisse in die Erstellung folgender Bescheide einfließen, eine Akkreditierung bevorzugt angestrebt:

- Nationale Chargenbescheide
- Zertifikate im Rahmen der OCABR-Prüfungen

Solche Prüfungen sind auf europäischer Ebene z.B. in den OCABR-Richtlinien der EDQM festgelegt. Aber auch Methoden, deren Ergebnisse in Berichte für andere Prüfbehörden oder die WHO einfließen, werden bei der Entscheidung für eine Akkreditierung in Betracht gezogen.

Das Paul-Ehrlich-Institut möchte die vollständige Flexibilisierung des Akkreditierungsbereichs durch die DAkkS erhalten. Dadurch kann es den Fachgebieten ermöglicht werden, in allen Prüfbereichen die eigenen Prüfverfahren zu modifizieren, aktualisierte Versionen genormter Prüfverfahren anzuwenden und ähnliche genormte oder weitere Prüfverfahren einzuführen, ohne dass die DAkkS im Vorfeld in Kenntnis gesetzt werden muss. Voraussetzung ist, dass die Prüfverfahren verifiziert bzw. validiert sind und neben der erforderlichen Dokumentation erfolgreich in einem internen Audit geprüft wurden.

Eine effiziente Nutzung externer Begutachtungssysteme, wie die kombinierte Begutachtung durch den gesetzlich definierten nationalen Akkreditierungskörper (DAkkS) mit dem Mutual Joint Audit (MJA) der EDQM, wird hierbei angestrebt.

2.4 Gute regulatorische Praxis als Standardanforderung an das QM-System

Gute regulatorische Praxis (GRP) bedeutet im Paul-Ehrlich-Institut die Qualitätssicherung bei Zulassungs- und Folgeverfahren sowie allen weiteren damit verbundenen Prozessen (z.B. wissenschaftlichen Beratungen, Bearbeitung von Anträgen auf klinische Prüfung, Inspektionen etc.).

Zu der Bewertung von Zulassungsdossiers hinsichtlich Qualität, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln zählt auch die Begutachtung, ob die relevante gute Arbeitspraxis (Good practices; GxPs) vom Antragsteller beachtet und eingehalten wird. Zur Überprüfung der Einhaltung der GxPs werden vom Paul-Ehrlich-Institut Inspektionen durchgeführt, wobei es aufgrund der Produktvielfalt und gesetzlicher Regelungen im Zuständigkeitsbereich des Instituts verschiedene Inspektionsschwerpunkte gibt.

Hierzu zählen

- Inspektionen von Pharmakovigilanz-Systemen (PhV-Inspektionen),
- Inspektionen im Zusammenhang mit der „Guten Klinischen Praxis“ (GCP-Inspektionen)
- und Inspektionen im Plasma-Masterfile-Zertifizierungsverfahren (PMF-Inspektionen).

Des Weiteren beteiligt sich das Paul-Ehrlich-Institut an Inspektionen der Landesbehörden gemäß §64 Abs. 2 AMG. Die Durchführung von Inspektionen zählt zu den Amtsaufgaben des Paul-Ehrlich-Instituts und trägt wesentlich zur Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung bei. Die Planung der Inspektionen erfolgt nach einem risikobasierten Ansatz, bei dem Faktoren wie Art des Produktes, Größe und Historie der inspeziierten Einrichtung, Compliance etc. berücksichtigt werden. Weitere externe Inspektionsanforderungen können z.B. auch von der EMA, ZLG oder Behörden anderer EU-Mitgliedsstaaten gestellt werden.

Die Durchführung aller regulatorischen Vorgänge, wie u.a. Zulassung, Inspektionen und Pharmakovigilanz (extern und intern), sind in internen Anweisungen geregelt und werden regelmäßig intern auditiert. Extern wird der regulatorische Bereich im Rahmen des europäischen Benchmarkings (BEMA) auf Basis der DIN EN ISO 9004 begutachtet (siehe Kapitel 5.1.3). Durch die gute regulatorische Praxis wird so sichergestellt, dass die regulatorische Entscheidung (z.B. Zulassung / Zulassung mit Auflagen / Ablehnung einer Zulassung etc.) auf Grundlage der Einhaltung von Qualitätsstandards nationaler und internationaler Richtlinien und unter Berücksichtigung des aktuellsten Stands von Wissenschaft und Technik erfolgt.





3. INTERAKTION MIT KUNDEN UND ANSPRUCHSGRUPPEN

Das Paul-Ehrlich-Institut hat sich zum Ziel gesetzt, ein qualitativ hochwertiges und umfassendes Leistungsangebot durch Kombination von Zulassung, experimenteller Arzneimittelprüfung und Forschung anzubieten. Gleichzeitig nimmt es seine Rolle als kompetenter Berater für Politik und Öffentlichkeit wahr. Deshalb wird der Wahrnehmung der Leistungsqualität durch verschiedene Anspruchsgruppen eine hohe Priorität beigemessen. Der QM-Kundenbegriff wird entsprechend den Aufgabenstellungen des Instituts weit gefasst.

3.1 Auftraggeber, Öffentlichkeit und Anspruchsgruppen

Die externen Kunden und Anspruchsgruppen des Paul-Ehrlich-Instituts lassen sich in drei Bereiche aufgliedern:

Ministerien sowie andere nationale, europäische und internationale Behörden und Organisationen

Die QM-Kundenbeziehung ergibt sich hier insbesondere durch gesetzliche Vorgaben. Besonders hervorzuhebende Kunden sind hier das Bundesministerium für Gesundheit sowie das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft. Beide Ministerien haben Aufsichtsfunktionen über das Paul-Ehrlich-Institut und nehmen Beratungsleistungen des Instituts in Anspruch. Weitere QM-relevante Kunden dieses Bereichs sind beispielsweise die Europäische Arzneimittelagentur (EMA), das European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) und die Schwesterbehörden des Paul-Ehrlich-Instituts.

Pharmazeutische Unternehmer² und andere Antragssteller

Die Beziehung zu Pharmazeutischen Unternehmen und anderen Antragstellern ergibt sich aus Gesetzen und Vorschriften z.B. zur Zulassung und Chargenprüfung, zu weiten Teilen aber auch aus Freiwilligkeit. Für das Paul-Ehrlich-Institut spielen pharmazeutische Unternehmer eine zentrale Rolle, denn eine Kernkompetenz des Instituts ist deren Beratung und dem folgend die Zulassung sowie laufende Überwachung ihrer Produkte (biomedizinische Arzneimittel; z.B. Blutprodukte oder Impfstoffe) und Mittel zur Anwendung am Tier (vgl. Kapitel 3.2 dieses Handbuchs). Das akkreditierte Qualitätsmanagement des Paul-Ehrlich-Instituts gewährleistet Termintreue, Transparenz bei den Entscheidungen, die Wahrung

vertraulicher Daten sowie Unparteilichkeit und Integrität. Hierbei werden die Bedingungen zur Wahrung des OMCL-Status³ des Paul-Ehrlich-Instituts eingehalten.

Allgemeiner Gesundheitssektor und Öffentlichkeit

Diese Interessensgruppe setzt sich beispielsweise aus Patienten (human) und Patientenbesitzern (veterinär), sowie den Mitarbeitern der Gesundheitsberufe (z.B. Ärzte, Tierärzte, Apotheker) zusammen. Ihr Anspruch ist unter anderem ein schneller Zugang zu qualitativ hochwertigen Arzneimitteln mit hohem Nutzen und geringem Risiko. Des Weiteren haben sie auch Anspruch auf Informationen regulatorischer und fachlicher Art, die vom Paul-Ehrlich-Institut auf verschiedenen Kommunikationswegen zielgruppengerecht bereitgestellt werden.

3.2 Leistungsangebot

Das Leistungsangebot und damit die Aufgaben des Paul-Ehrlich-Instituts ergeben sich aus seinem Errichtungsgesetz sowie aus dem deutschen und europäischen Arzneimittelrecht und umfassen unter anderem:

- Aufgaben im Zusammenhang mit der Zulassung von Humanarzneimitteln und Mitteln zur Anwendung bei Tieren
- Aufgaben im Zusammenhang mit der staatlichen Chargenprüfung von Humanarzneimitteln und Mitteln zur Anwendung bei Tieren
- Auftragstestungen im Rahmen des OMCL-Netzwerkes
- Aufgaben im Zusammenhang mit Pharmakovigilanz bzgl. Humanarzneimitteln und Mitteln zur Anwendung bei Tieren
- Maßnahmen der Risikovorsorge und Gefahrenabwehr
- Aufgaben im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung von Humanarzneimitteln

² Definition nach §4 Abs. 18 AMG: a) Inhaber von Arzneimittelzulassung;

b) Inhaber von Arzneimittelregistrierung; c) jeder, der Arzneimittel unter seinem Namen in den Verkehr bringt, außer in Fällen von Arzneimitteln, die zur klinischen Prüfung bei Menschen bestimmt sind.

³ Die Einhaltung erfolgt gemäß der „GEON Terms of Reference, Annex 1: Definition, role and status of OMCLs of the GEON.“

- Aufgaben im Zusammenhang mit Feldversuchen von Mitteln zur Anwendung bei Tieren
- Aufgaben im Zusammenhang mit Transfusionsarzneimitteln und Gewebezubereitungen
- Aufgaben im Zusammenhang mit In-vitro-Diagnostika

Unter den Begriff der „Aufgaben“ fällt hierbei auch die wissenschaftliche Forschung auf den genannten Gebieten. Einige Leistungen werden zudem in Zusammenarbeit mit anderen Behörden erbracht. Ziel aller Maßnahmen ist es, die dem Stand von Wissenschaft und Technik entsprechende Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der vom Paul-Ehrlich-Institut geprüften Produkte zu gewährleisten und damit zur Verfügbarkeit von Arzneimitteln mit positiver Nutzen-Risiko-Bewertung beizutragen.

Darüber hinaus sind am Paul-Ehrlich-Institut zwei WHO-Kooperationszentren angesiedelt:

- für Blutprodukte und In-vitro-Diagnostika
- für die Standardisierung und Bewertung von Impfstoffe

Diese Zentren übernehmen bzw. koordinieren im Namen der WHO Aufgaben aus allen Bereichen der Gesundheitssicherung, die in ihren Kompetenzbereich fallen.

Das Leistungsspektrum der aktuell akkreditierten Methoden findet sich im Leistungsverzeichnis des Paul-Ehrlich-Instituts und ist unter www.pei.de einsehbar.

3.3 QM-Prozessmodell

Das Prozessmodell hat den Anspruch, QM-relevante Prozesse in ihrer Beziehung zueinander darzustellen, damit die Ausrichtung auf die Kunden des Paul-Ehrlich-Instituts erkennbar wird. Aufgrund der Vielschichtigkeit der QM-Prozesse und des weit gefassten Kundenbegriffs wurde statt eines einfachen Input-Output-Modells ein systemisches Modell gewählt.

Dargestellt werden drei Ebenen, für die und in denen das Paul-Ehrlich-Institut wirkt. Es handelt sich hier um:

Ebene 1: die Umgebung der Organisation, also Gesellschaft, Natur und technisches Umfeld,

Ebene 2: die Interaktion der Kunden und Anspruchsgruppen (im Modell in roten Rauten dargestellt) mit der Umgebung und dem Paul-Ehrlich-Institut und

Ebene 3: das Institut selbst (im Modell als blauer dreidimensionaler Pfeil dargestellt).

Die Kunden und Anspruchsgruppen tauschen sich auf vielfältige Weise, sowohl mit dem Umfeld (1. Ebene), als auch mit dem Paul-Ehrlich-Institut (3. Ebene) aus. Dies wird durch die zweite Ebene „Interaktion“ (im Modell hellblau hinterlegt) dargestellt. Die Interaktion des Umfelds und der Kunden erfolgt zu konkreten Anliegen, aus denen auch Aufträge entstehen können. Ebenso erfolgt ein Austausch zu Werten und zu den vom Paul-Ehrlich-Institut genutzten Ressourcen.

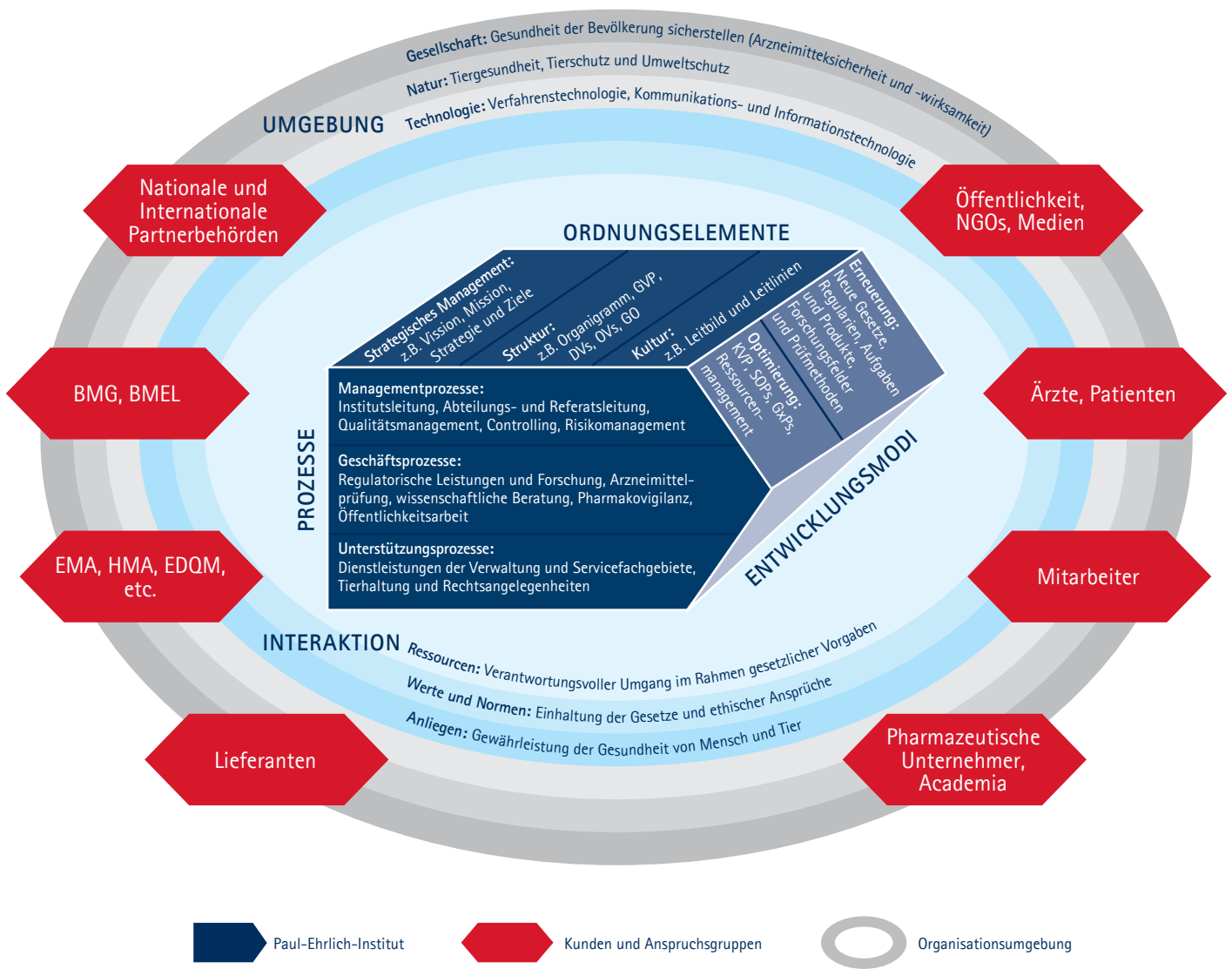
Das Paul-Ehrlich-Institut selbst ist zunächst geprägt durch verschiedene „ordnende Elemente“. Diese umfassen beispielsweise die Geschäftsordnung des Instituts, aber auch Strategien und Pläne, nach denen das Institut handelt. Zu den ordnenden Elementen gehört ebenfalls die Kultur des Instituts, die sich im Leitbild und den Leitlinien widerspiegelt.

Das Qualitätsmanagement des Paul-Ehrlich-Instituts folgt bei der Betrachtung der Prozesse zur Erfüllung der Kundenzufriedenheit einem systemischen Ansatz. So finden alle drei vorgestellten Ebenen Eingang in drei QM-relevante Kernprozesse, zu denen konkret auch entsprechende qualitätssichernde Instrumente genutzt werden:

- **Managementprozesse** dienen der effektiven und effizienten Steuerung
- **Geschäftsprozesse** fokussieren auf die konkrete Leistungserbringung
- **Unterstützungsprozesse** ermöglichen die Durchführung der Geschäftsprozesse und sind damit auch grundlegend für das Management

Die Ausrichtung des gesamten Prozessmodells erfolgt entlang der Kundenbedürfnisse unter Beachtung der sich ständig ändernden Rahmenbedingungen, zum Beispiel Gesetzesänderungen. Das Paul-Ehrlich-Institut hat aber auch aus sich selbst heraus den Anspruch, immer wieder Optimierungen vorzunehmen, die im Modell als „Entwicklungsmodi“ aufgezeigt sind.

Abbildung 3: QM-Prozesslandkarte des Paul-Ehrlich-Instituts



Umsetzung in Anlehnung an das Neue St. Galler Management-Modell (NSGMM)

3.4 Kommunikation

Das Paul-Ehrlich-Institut hat es sich zum Ziel gesetzt, seine Dienstleistungen kontinuierlich zu verbessern. Alle Kundenrückmeldungen werden daher von Mitarbeitern verantwortungsbewusst bewertet und bearbeitet.

Des Weiteren ist es für Bürger und juristische Parteien im Rahmen des Informationsfreiheitsgesetzes möglich, auf Anfrage amtliche Informationen zu erhalten. Eingehende Anfragen per Post, über *anfragen@pei.de* oder das Kontaktformular auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts werden durch das Pressereferat koordiniert und in Zusammenarbeit mit den betroffenen Fachgebieten / Referaten und dem Rechtsreferat bearbeitet.

3.4.1 Informationsrückfluss und Kundenzufriedenheit

Jeder registrierte Informationsrückfluss wird für die Verbesserung des QM-Systems, der Prüftätigkeiten und der weiteren Kundenservices (extern und intern) genutzt. Eine allgemeine Bewertung erfolgt im jährlichen QM-Review. Positive Rückmeldungen werden den Mitarbeitern

bekannt gemacht, auch um diese in ihrer Leistung zu bestärken und zu motivieren.

3.4.2 Beschwerdemanagement

Selbst bei größter Sorgfalt können Fehler auftreten. Auf Beschwerden, negative Rückmeldungen und Informationen, die auf Fehler oder Versäumnisse bei Prüfarbeiten bzw. damit verbundenen Tätigkeiten hinweisen, wird angemessen reagiert. Der aufgetretene Fehler wird umgehend behoben und es wird auch dafür Sorge getragen, diese Fehler nachhaltig zu vermeiden. Die Erfassung und Behandlung von Beschwerden ist in internen Anweisungen geregelt. In internen Audits wird die Dokumentation und Durchführung notwendiger Maßnahmen regelmäßig geprüft und im jährlichen QM-Review ausgewertet.







4. SICHERSTELLUNG DER AMTSAUFGABEN

Das Paul-Ehrlich-Institut hat den Anspruch, seine Aufgaben zu jedem Zeitpunkt sachlich und fachlich korrekt auszuführen. Die wichtigsten QM-relevanten Aspekte im Institut zur Gewährleistung dieses Anspruches werden in den folgenden Unterkapiteln kurz skizziert.

4.1 Qualifikation des Personals

Die Amtsaufgaben und alle weiteren damit verbundenen Tätigkeiten werden nur von Mitarbeitern ausgeführt, die kompetent und entsprechend den Anforderungen qualifiziert sind.

Das Paul-Ehrlich-Institut achtet darauf, dass die Qualifikation der Beschäftigten durch interne und externe Fortbildungsmaßnahmen aufrechterhalten und ausgebaut wird. Dabei orientieren sich die Inhalte der Fortbildungen an den Aufgaben der jeweiligen Organisationseinheiten.

4.2 Qualitätssicherung der regulatorischen Entscheidungen

Im Bereich der staatlichen Chargenfreigabe werden die Prüfergebnisse des Paul-Ehrlich-Instituts durch Anwendung validierter Verfahren erzielt. Die Richtigkeit und Zuverlässigkeit dieser Ergebnisse werden kontinuierlich überwacht. So können Abweichungen frühzeitig erkannt und notwendige Korrekturmaßnahmen rechtzeitig eingeleitet werden.

Prüfergebnisse, einschließlich deren Berechnung und Datenübertragung, werden kontrolliert und in internen Prüfberichten / Ergebnisberichten dargestellt. Pharmazeutische Unternehmer oder Europäische Partnerbehörden erhalten über die geprüften Arzneimittelchargen Chargenbescheide oder Zertifikate, deren Form und Inhalt gesetzlich geregelt ist.

Neben der staatlichen Chargenprüfung sind alle weiteren regulatorischen Prozesse des Instituts (siehe Kapitel 2.4) im QM-System integriert. Die gute regulatorische Praxis dient hier der Qualitätssicherung der Prozesse, sowie der kontinuierlichen Prozessoptimierung.

Die für die Durchführung der Amtsaufgaben maßgeblichen Vorschriften, einschließlich Sicherheits- und Tierschutzvorschriften, EDQM- und EMA Guidelines/ -Richtlinien, finden hier Anwendung. Im Rahmen des QM-Anweisungssystems sind Prozesse und Methoden zur qualitätsgesicherten wissenschaftlichen und regulatorischen Entscheidungsfindung erfasst.

4.3 Geräte und Prüfmittel

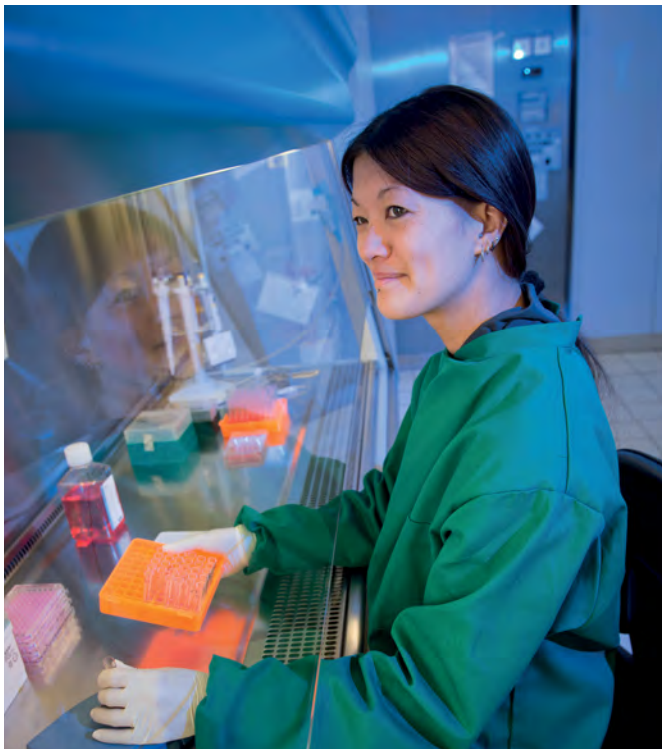
Die für die Prüfung eingesetzten Geräte bzw. Prüfmittel werden nach den Qualifizierungsprinzipien Design-Qualifizierung (DQ), Installations-Qualifizierung (IQ), Funktions-Qualifizierung (OQ = Operation Qualification) und Leistungs-Qualifizierung (PQ = Performance Qualification) beschafft und qualifiziert. Für die Geräte und Prüfmittel werden alle qualitätsrelevanten Aufzeichnungen in entsprechenden Gerätelogbüchern geführt. Den Umgang mit den Geräten sowie das Erstellen und Führen der Gerätelogbücher regeln interne Anweisungen.



4.4 Räumlichkeiten und Umgebungsbedingungen

Prüfungen und alle weiteren damit verbundenen Tätigkeiten werden in geeigneten Laborräumen durchgeführt, die baulich und technisch den Anforderungen für die Prüfungen entsprechen. Umgebungsbedingungen werden in geeigneter Weise überwacht, dokumentiert und wenn nötig angepasst.

Labore und weitere Arbeitsbereiche befinden sich stets in einem sauberen und ordentlichen Zustand. Hierfür sind Reinigungs- und Hygienepläne vorhanden. Davon unabhängig sind alle Mitarbeiter angehalten, in ihren jeweiligen Arbeitsbereichen auf Sauberkeit und Ordnung zu achten. Bei allen Arbeiten sind die relevanten Vorgaben für Arbeitssicherheit, Gesundheitsschutz und Umweltschutz einzuhalten. Die Verantwortung hierfür tragen die Leiter der entsprechenden Bereiche.



4.5 Dokumente, Aufzeichnungen und elektronische Daten

Die Dokumentenstruktur innerhalb des QM-Systems am Paul-Ehrlich-Institut ist hierarchisch aufgebaut. Das QM-Handbuch bildet dabei das übergeordnete Dokument, in dem Vorgaben der DIN EN ISO 9001 und DIN EN ISO/IEC 17025, zugeschnitten auf die Qualitätssicherung der Amtsaufgaben des Instituts, allgemein dargestellt sind. Weitere Aspekte werden durch interne Anweisungen ergänzt und konkretisiert. Generelle Prozessabläufe werden durch zentrale Vorgaben einheitlich geregelt. Die zugehörigen Aufzeichnungen werden im Allgemeinen mittels standardisierter Formulare erstellt. Detaillierte Arbeitsabläufe und die Durchführung von Prüfmethoden werden in abteilungs- und fachgebietsspezifischen Anweisungen abgebildet.

Aufzeichnungen werden grundsätzlich so erstellt, dass für alle kritischen und QM-relevanten Schritte Vorgang, Zeitpunkt und Identität der durchführenden oder entscheidenden Person nachvollziehbar dargestellt sind. Die internen Aufzeichnungssysteme sind den jeweiligen Erfordernissen oder Gegebenheiten angepasst, wobei stets die Vertraulichkeit und der Datenschutz gewahrt bleiben.

Den Umgang mit elektronischen Daten und IT-Anwendungen regelt eine Organisationsverfügung. Diese ist bindend für alle Mitarbeiter des Paul-Ehrlich-Instituts und enthält Details zur Verfügbarkeit von Daten / IT-Anwendungen, deren Schutz, Integrität und Vertraulichkeit.





5. KONTINUIERLICHER VERBESSERUNGSPROZESS

Das Paul-Ehrlich-Institut befindet sich bezüglich Änderungen in Gesetzen, Normen und weiteren geltenden Richtlinien inmitten eines dynamischen Umfelds. Auch Neuerungen in Wissenschaft und Technik bedingen zeitnahe Reaktionen und Anpassungen. Auf die Erwartungen und Rückmeldungen von Kunden und Anspruchsgruppen muss im Sinne einer ständigen Verbesserungsbereitschaft ebenfalls angemessen reagiert werden. Es ist daher von erheblicher Relevanz, möglichst vorausschauend zu agieren, um Strukturen und Prozesse ständig zu optimieren.

5.1 Externe Aspekte

Gemäß der Ausrichtung des QM-Systems an den Anforderungen der DIN EN ISO 9001 und 9004 sowie der DIN EN ISO/IEC 17025 unterzieht sich das Paul-Ehrlich-Institut verschiedenen Begutachtungssystemen mit dem Ziel der kontinuierlichen Verbesserung in strategischen Handlungsfeldern, regulatorischen Entscheidungen, wissenschaftlichen Bewertungen und experimentellen Prüfungen. Diese Begutachtungssysteme sind sowohl national als auch international anerkannt.

5.1.1 Nationale Akkreditierung durch die DAkkS

Das Paul-Ehrlich-Institut stellt sich seit 2001 kontinuierlich dem Akkreditierungsverfahren nach DIN EN ISO/IEC 17025 zum Nachweis der Kompetenz des Prüflaboratoriums. Das QM-System und das QM-Handbuch des Paul-Ehrlich-Instituts sind geprägt durch die Normvorgaben der DIN EN ISO/IEC 17025 mit Querverweisen zur DIN EN ISO 9001 und 9004. Eine Zielvorgabe des institutsinternen QM-Systems ist es, durch die Akkreditierung und Teilnahme am MJA der EDQM (siehe Kapitel 5.1.2) die hohe Akzeptanz innerhalb des Netzwerkes der europäischen Prüflabore (OMCL) und der pharmazeutischen Unternehmen zu erhalten und weiter auszubauen.

5.1.2 MJA – Mutual Joint Audits der EDQM

Mutual Joint Audits (MJAs) sind Bestandteil des QM-Programms des "European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare"

(EDQM). Diese wurden 1997 im Rahmen des „Official Control Authority Batch Release“ (OCABR) im Europäischen OMCL-Netzwerk auf der Basis der DIN EN ISO/IEC 17025-Anforderungen eingeführt. Grund war der steigende Bedarf eines standardisierten Austauschs von Ergebnissen und Prüfberichten. Seit 1999 wurden die Aktivitäten der EDQM intensiviert, um die Harmonisierung der Qualitätspolitik der OMCLs und die Kontinuität der etablierten QM-Systeme zu fördern. Das Paul-Ehrlich-Institut nimmt seit 2012 an den Audits der EDQM teil.

5.1.3 BEMA – Benchmarking der European Medicines Agencies

Seit 2004 dient das regelmäßige Benchmarking der European Medicines Agencies (BEMA) der kontinuierlichen Verbesserung der europäischen Arzneimittelregulation. BEMA verfolgt einen Vergleich der nationalen Systeme und Prozesse europäischer Zulassungsagenturen mittels einheitlicher Leistungsindikatoren. Identifizierte Stärken und Schwächen werden als Chance genutzt, um Verbesserungsprozesse in den jeweiligen Bereichen zu initiieren und einen Austausch der Arzneimittelagenturen zur Umsetzungen von „Best practices“ mit nachhaltigem Erfolg in Management-Systemen zu ermöglichen.

5.1.4 WHO – Begutachtungsverfahren

Zur Sicherstellung der Qualität der weltweit entsprechend den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von den Vereinten Nationen (UN) eingesetzten Impfstoffe hat die WHO ein offizielles Begutachtungsverfahren etabliert. Dabei werden die für die Zulassung und anschließende Überwachung zuständigen nationalen Behörden, manchmal auch die nationalen Impfstoffproduzenten, auf der Basis eines umfangreichen und detaillierten Kriterienkataloges evaluiert. Ziel der Evaluation ist die Prüfung und umfassende Bewertung der Funktionsfähigkeit des regulatorischen Systems sowie des QM-Systems. Ausführlichere Informationen zu diesem Verfahren und eine Auflistung der bisher evaluierten Länder finden sich auf der Homepage der WHO unter: „Immunization standards > National regulatory authorities“.

5.2 Interne Aspekte

5.2.1 Interne Audits

Interne Audits sind systematische, unabhängige Überprüfungen und Bewertungen des QM-Systems sowie der Abläufe in den Bereichen, die Prüfarbeiten beziehungsweise regulatorische / administrative Aufgaben wahrnehmen oder die dazu in qualitätsrelevanter Weise beitragen. Es wird überprüft, ob Abläufe den Anforderungen des QM-Handbuchs und den weiteren anweisenden Dokumenten im Institut entsprechen. Ziel ist es sicherzustellen, dass Anweisungsvorgaben und Realität übereinstimmen und die kontinuierliche Qualität aller Ergebnisse gewährleistet ist. Durch eine Bestandsaufnahme und Analyse der Qualitätsslage im auditierten Bereich werden interne Audits regelmäßig nach einem festgelegten Plan und bei Bedarf zusätzlich außerplanmäßig durchgeführt. Für die Planung der internen Audits werden Ergebnisse des Vorjahres-Audits, externe Vorgaben, Empfehlungen der Management-Bewertung, Auswertung von Abteilungs-Zielen sowie Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen (CAPA = Corrective And Preventive Action, vgl. 5.2.3) herangezogen. Bei der Gesamtplanung der Audits wird darauf geachtet, dass alle Normelemente innerhalb eines Jahres auditiert werden.

Die fristgerechte und adäquate Erfüllung von Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen wird sowohl durch das Referat „Controlling, Qualitätsmanagement“ als auch durch die QM-Beauftragten der jeweils betreffenden Organisationseinheit überwacht. Die Durchführung des Audits inklusive Auditplanung, Auditdurchführung und Qualifikation der internen Auditoren sowie die Bewertung der Wirksamkeit des Auditsystems im Rahmen der Management-Bewertung orientieren sich an der DIN EN ISO 19011.

5.2.2 Managementbewertung

Die systematische Bewertung der Wirksamkeit des Qualitätsmanagement-Systems (Managementbewertung) am Paul-Ehrlich-Institut erfolgt anhand eines jährlichen QM-Reviews. Hier bewerten die QM-Beauftragten der Abteilungen die Arbeit in ihren Organisationseinheiten unter den Aspekten der jeweils gültigen Normkapitel der DIN EN ISO/IEC 17025 und DIN EN ISO 9001 unter Zuhilfenahme von zentralen Vorlagen.

Die Konsolidierung und Analyse der Daten aus den Fachabteilungen erfolgt anschließend im Referat „Controlling, Qualitätsmanagement“. Hier werden die Informationen aus den Vorlagen sowie weitere Daten aus dem laufenden QM-Betrieb (z.B. Ergebnisse aus internen und externen Audits (siehe Kapitel 5.1- 5.2)) und den CAPA-Listen (siehe Kapitel 5.2.3) zusammengeführt, Empfehlungen für das Folgejahr ausgesprochen und in eine Berichtsform gebracht. Nach der finalen Bewertung des QM-Reviews durch die Hausleitung wird dieser im QM-Koordinierungsausschuss genehmigt und abschließend im Intranet für alle Mitarbeiter des Paul-Ehrlich-Instituts zugänglich gemacht.

5.2.3 Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen (CAPA)

CAPA ist ein Instrument des Qualitätsmanagements in den Laborbereichen des Paul-Ehrlich-Instituts. Es ist in das interne Auditsystem im Rahmen der Normkapitel 4.11 und 4.12 der DIN EN ISO/IEC 17025 integriert. Es handelt sich um eine Aufzeichnung in Form einer zentral vorgegebenen CAPA-Liste, in der eine dokumentierte Untersuchung von im laufenden Laborbetrieb aufgetretenen Diskrepanzen (= CAPA-Fall) sowie zugehörigen Korrektur- und Präventivmaßnahmen vorgenommen wird.

Durch eine Konsolidierung aller in einem Geschäftsjahr angefallenen CAPA-Fälle im Rahmen des QM-Reviews (siehe Kapitel 5.2.2) können am Paul-Ehrlich-Institut Häufungen bestimmter CAPA-Fälle aufgedeckt und konsequent behoben werden. Zudem ermöglicht CAPA ein präventives Vorgehen, um bereits aufgetretene Probleme eines Bereiches in anderen Bereichen schon im Vorfeld zu vermeiden.



6. WAHRUNG DER INTEGRITÄT

6.1 Unparteilichkeit, Unabhängigkeit und Integrität

Das Paul-Ehrlich-Institut steht als Bundesinstitut unter der Aufsicht des Bundesministeriums für Gesundheit und des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft. Es ist unparteiisch sowie fachlich und finanziell unabhängig.

Aus dem öffentlichen Dienst- und Tarifrecht sowie aus dem Gesetz über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, dem Arzneimittelgesetz und weiteren für das Institut geltenden Gesetzestexten ergibt sich die Verpflichtung der Mitarbeiter zur gewissenhaften Erfüllung der Amtspflichten und Dienstobliegenheiten. Alle Mitarbeiter sind außerdem an die Wahrung der Vertraulichkeit der ihnen von Antragstellern überlassenen Informationen gebunden und werden hierzu gesondert verpflichtet. Im Umgang mit Unternehmen oder Beratern von Unternehmen wird darauf geachtet, dass die Mitarbeiter des Hauses nicht in Interessenskonflikte mit der ordnungsgemäßen Wahrnehmung ihrer Aufgaben geraten.

Externe Dienstleister und Lieferanten des Paul-Ehrlich-Instituts sowie externe Gutachter bzw. Experten für regulatorische Fragen werden vertraglich zum Datenschutz und zur Vertraulichkeit verpflichtet. Auch bei der Auswahl von externen Auditoren achtet das Paul-Ehrlich-Institut auf Unabhängigkeit von der pharmazeutischen Industrie.

6.2 Datenschutz

Im Rahmen des Qualitätsmanagements werden die rechtlichen Vorgaben zum Datenschutz beachtet und erfüllt.

ANSPRECHPARTNER

Institutsleitung



Prof. Dr. Stefan Vieths

Vizepräsident des Paul-Ehrlich-Instituts

Verantwortlicher der Leitung für das Qualitätsmanagement

Tel: +49 6103 77 0

E-Mail: leitung@pei.de

Qualitätsmanagement



Marco Reiss

Qualitätsmanagement-Beauftragter
des Paul-Ehrlich-Instituts

Tel: +49 6103 77 0

E-Mail: qm@pei.de



Michaela Gubesch

stellv. Qualitätsmanagement-Beauftragte
des Paul-Ehrlich-Instituts

Tel: +49 6103 77 0

E-Mail: qm@pei.de

GLOSSAR

BEMA Das "Benchmarking der European Medicines Agencies" vergleicht die Systeme und Prozesse europäischer Zulassungsagenturen, um diese zu bewerten, kontinuierlich anzupassen und zu verbessern.

BMG Bundesministerium für Gesundheit

BMEL Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft

CAPA Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen (engl. Corrective And Preventive Actions)

CAP-Testing CAP-Testprogramm: unabhängiges Prüf- und Überwachungsprogramm für zentral zugelassener Arzneimittel der amtlichen Arzneimittelkontrolllabore (OMCLs) (engl. Centrally Authorised Products – Testing Programme)

Compliance Einhaltung von Verhaltensmaßregeln, Gesetzen und Richtlinien durch Unternehmen (engl. für Einhaltung, Befolgung)

DAkKS Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH

DCP Dezentralisiertes Verfahren innerhalb der EU für den Erwerb einer nationalen Zulassung für ein Präparat in mehreren Mitgliedsstaaten (engl. Decentralised Procedure)

EDQM Das „Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln“ ist die europäische Arzneibuch-Kommission, welche das europäische Arzneibuch erarbeitet und herausgibt. (engl. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare)

EMA Europäische Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency; ehemals EMEA, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)

EU Europäische Union

FiGi Fach- und Gebrauchsinformation

GEON Allgemeines Europäisches Netzwerk der OMCLs (engl: General European OMCL Network)

GxPs Good x Practice; Überbegriff für alle Richtlinien der „guten Arbeitspraxis“ für spezifische Anwendungsbereiche
Beispiele: GCP = Good Clinical Practice, GLP = Good Laboratory Practice, GDP = Good Distributional Practice

IVD In-vitro-Diagnostika

Managementbewertung Siehe „QM-Review“

MJA Mutual Joint Audits der EDQM; regelmäßige Überprüfung der OMCLs, dass das etablierte QM-System mit den Anforderungen der DIN EN ISO/IEC 17025, den allgemeinen QM-Guidelines des euro-päischen OMCL-Netzwerkes und den Anforderungen der Europäischen Pharmacopoeia übereinstimmt.

MRP Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zur Zulassung von bereits national in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union (EU) zugelassenen Arzneimitteln in einem anderen Mitgliedsstaat (engl. Mutual Recognition Procedure)

NGO Nichtregierungsorganisation (engl. non-governmental organization)

NSGMM St. Galler Managementmodell; Managementsystem, das seit den 60er Jahren beständig weiterentwickelt wurde und einem systemischen Ansatz folgt. Zentral sind hierbei die Gliederung in drei verschiedene Managementebenen (normativ, strategisch und operativ) und die Berücksichtigung der Interaktion von Management, Organisation und Umwelt.

OCABR Offizielle Prüflabore zur staatlichen Chargenfreigabe (engl. Official Control Authority Batch Release)

OIE Weltorganisation für Tiergesundheit (engl. World Organisation for Animal Health)

OMCL Amtliche Arzneimittelkontrolllabore zur Untersuchung und unabhängigen Qualitätskontrolle von Arzneimitteln (engl. Official Medicines Control Laboratories)

OOS Außerhalb der Spezifikation: Bezeichnung für Testresultate, die vom Toleranzbereich abweichen, also außerhalb von festgelegten Spezifikationen liegen. (engl. out of specification)

PAR Öffentlicher Bewertungsbericht für Arzneimittel, welcher sowohl die Fachinformationen, die Gründe für die Zulassung und den Zulassungsablauf enthält. (engl. Public Assessment Report)

Patientenbesitzer z.B. Züchter, privater Tierhalter, Landwirt...

Peer-Review Kreuzgutachten: Instrument der Qualitätssicherung von Entscheidungen in Zulassungsverfahren sowie in Scientific Advice Verfahren nach Art. 57 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (engl. von peer, Gleichrangiger und review, Gutachten)

PEI Paul-Ehrlich-Institut

PEI-IVD Prüflabor für In-vitro-Diagnostika beim Paul-Ehrlich-Institut

PRAC Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz: Ausschuss der Europäischen Arzneimittelagentur, zuständig für die Überwachung und Bewertung der Arzneimittelsicherheit von Humanarzneimitteln (engl. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)

PTS Proficiency Testing Studies

PV Pharmakovigilanz (Arzneimittelsicherheit)

QM Qualitätsmanagement

QM-AG Qualitätsmanagement-Arbeitsgruppe

QM-Beauftragter Qualitätsmanagement-Beauftragter

QMB-PEI Qualitätsmanagement-Beauftragter des Paul-Ehrlich-Instituts

QM-Handbuch Qualitätsmanagement-Handbuch

QM-Review Qualitätsmanagement-Bewertung: jährliche Berichterstattung über die Qualitätslage im Institut, die Bewertung erfolgt durch die Leitung in Form von Empfehlungen

QM-System Qualitätsmanagement-System

QRK Qualitätsregelkarte

Risikobasiertes QM-System Anwendung im Pharmakovigilanzbereich der europäischen Medizinbehörden. Auditsystem und Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen sind auf die Minimierung des potentiellen Risikos für die öffentliche Gesundheit bei Abweichung von Pharmakovigilanzprozessen ausgerichtet.

WHO World Health Organization

ZLG Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten

IMPRESSUM

Herausgeber

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und Biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen

Redaktion

Referat L2: „Controlling, Qualitätsmanagement“
Michaela Gubesch, Miriam Liebl
Marco Reiss, Ruth Lechla

Layout und grafische Produktion

XYMBOL – design strategies
Seeheim-Jugenheim

Fotos

Andreas Buck
Paul-Ehrlich-Institut

Druck

Elbe Druckerei Wittenberg GmbH, Lutherstadt

Langen, September 2016

Das Paul-Ehrlich-Institut ist das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel. Als im Arzneimittelbereich tätige Bundesoberbehörde steht seine Arbeit im Dienst der Gesundheit (Public Health).

Das Paul-Ehrlich-Institut prüft und bewertet Nutzen und Risiko biomedizinischer Human-Arzneimittel und immunologischer Tier-Arzneimittel im Rahmen der klinischen Entwicklung, Zulassung und danach. Unverzichtbar für die Aufgaben des Paul-Ehrlich-Instituts ist die eigene experimentelle Forschung.

Das Paul-Ehrlich-Institut gehört zum Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Deutschland/Germany
Telefon +49 6103 77 0
Telefax +49 6103 77 1234

>> www.pei.de



Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit / The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health

