



Abteilung Labor (OMCL)

BEHÖRDLICHE CHARGENFREIGABE VON IMPFSTOFFEN UND BLUTPRODUKTEN

Schweizerisches Heilmittelinstitut
Institut suisse des produits thérapeutiques
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Swiss Agency for Therapeutic Products

Swissmedic · Hallerstrasse 7 · CH-3012 Bern
Tel. +41 58 462 02 11 · Fax +41 58 462 02 12

www.swissmedic.ch

Alle Rechte vorbehalten, Copyright © 2019 Swissmedic, 3012 Bern
Jede Art der Verwertung ohne Genehmigung der Abteilung Labor (OMCL) ist unzulässig.

1 Einleitung

Die vorliegende Broschüre gibt den Kunden Informationen über die Anforderungen und Abläufe bei der behördlichen Chargenfreigabe von Impfstoffen und Blutprodukten und der Prüfung von Plasmapools durch die Abteilung Labor (OMCL) der Swissmedic.

2 Allgemeine Informationen

2.1 Die behördliche Chargenfreigabe

Erfordert die Herstellung eines Arzneimittels besondere Massnahmen, insbesondere zur Gewährleistung der Sicherheit, muss gemäss Artikel 17 des Bundesgesetzes über Arzneimittel und Medizinprodukte vom 15. Dezember 2000 (Heilmittelgesetz, HMG, Stand am 1. Januar 2019) vor dem Vertrieb für jede Charge eine Freigabe durch das Schweizerische Heilmittelinstitut eingeholt werden. Gemäss Artikel 18 bis 21 der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln vom 9. November 2001 (Arzneimittel-Zulassungsverordnung, AMZV, Stand am 1. Januar 2019) unterstehen der Chargenfreigabe insbesondere

- a. Arzneimittel, die aus menschlichem Blut oder menschlichem Plasma hergestellt sind;
- b. Impfstoffe;
- c. Tierische Seren für die Verwendung am Menschen.

Das Institut kann weitere Produkte der behördlichen Chargenfreigabe unterstellen, wenn dies zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit notwendig ist.

Das Institut verfügt bei der Erteilung der Zulassung, ob ein Arzneimittel der behördlichen Chargenfreigabe untersteht oder nicht. Das Institut veröffentlicht eine Liste der Arzneimittel, für deren Vertrieb eine Chargenfreigabe erforderlich ist. Diese Liste ist auf der Swissmedic-Homepage (www.swissmedic.ch) verfügbar.

Die Zulassungsinhaberin hat für jede Charge, die in der Schweiz vertrieben werden soll, nach Artikel 19 der AMZV vorgängig eine Bewilligung des Instituts einzuholen.

2.2 Die Abteilung Labor (OMCL) von Swissmedic

Das Official Medicines Control Laboratory (OMCL) der Swissmedic (nachfolgend OMCL genannt) ist eine nach ISO/IEC 17025 akkreditierte Prüfstelle für chemische, physikalische und biologische Prüfungen von Heilmitteln. Der Geltungsbereich der Akkreditierung des OMCL ist auf der Homepage der Schweizerischen Akkreditierungsstelle (SAS) unter www.sas.admin.ch (Rubrik „Akkreditierte Stellen“, Akkr.-Nr. STS 0158) einsehbar.

Das OMCL besteht aus drei Laboreinheiten wobei die Laboreinheit 1 für die behördliche Chargenfreigabe zuständig ist.

Das OMCL erteilt oder verweigert, gestützt auf die AMZV, die Freigabe für die einzelnen Herstellungschargen von Impfstoffen und Blutprodukten. Die Grundlagen dafür bilden die Prüfergebnisse der analytischen Prüfung der Präparate, die Begutachtung der Herstellerdokumente sowie die analytische Prüfung an Plasmapools bei Präparaten aus humanem Blut.

Das OMCL gibt eine Charge mit einem Zertifikat frei, wenn die Charge die zugelassenen Qualitätsspezifikationen erfüllt. Das Zertifikat kann auch auf Grund der Chargenfreigabe einer ausländischen Behörde ausgestellt werden.

Sind die Voraussetzungen für eine Chargenfreigabe nicht erfüllt, verfügt das OMCL eine Nichtfreigabe einer Charge und stellt eine „Notice of Non-Compliance“ aus.

Durch das bilaterale Abkommen mit der EU ist das OMCL ein aktives Mitglied im EU/EEA-Netzwerk für die behördliche Chargenfreigabe (OCABR-Network; OCABR = Official Control Authority Batch Release).

2.3 Das bilaterale Abkommen mit der EU

Das bilaterale Abkommen zwischen der Schweizerischen Eidgenossenschaft und der EU/EEA über die gegenseitige Anerkennung von Konformitätsbewertungen vom 21. Juni 1999 (Agreement on mutual recognition in relation to conformity assessment, MRA) sieht für Produkte, die in der Schweiz oder in der EU industriell hergestellt wurden, die gegenseitige Anerkennung der behördlichen Chargenfreigabe vor (Kapitel 15 und „Explanatory Notes“ zu Kapitel 15). Dies bedeutet, dass bei Arzneimitteln, welche in der Schweiz und mindestens in einem EU-Staat der behördlichen Chargenfreigabe unterstehen und die bereits durch ein OMCL eines EU-Mitgliedstaates geprüft und freigegeben worden sind, keine zusätzliche Musterprüfung durch das OMCL durchgeführt und die Chargenfreigabe des EU-OMCL vollumfänglich anerkannt wird, wenn diese Arzneimittel auf den Schweizer Markt gelangen sollen. Es erfolgt gemäss Abkommen nur noch eine Notifikation der Charge durch die Zulassungsinhaberin an das OMCL. Im Gegenzug werden die Chargenfreigaben des OMCL von den EU-Mitgliedstaaten anerkannt. Das unten dargestellte Diagramm (Abb. 1) fasst die Abläufe für Chargenfreigaben und Notifikationen gemäss dem bilateralen Abkommen zusammen.

Für Chargenfreigaben, Notifikationen und Plasmapoolprüfungen im Rahmen des MRA wendet das OMCL das „EU Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release“ an. Das Verfahren und die präparate-spezifischen Guidelines sind auf der Homepage des European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM) unter www.edqm.eu einsehbar.

2.4 Plasmapoolprüfung

Die Plasmapoolprüfung für Arzneimittel aus humanem Blut ist Teil der Chargenfreigabe und dient der Überprüfung der viralen Sicherheit der Präparate. Diese Prüfung ist auch in der Monographie „Plasma vom Menschen (Humanplasma) zur Fraktionierung (0853)“ der Europäischen Pharmakopöe beschrieben.

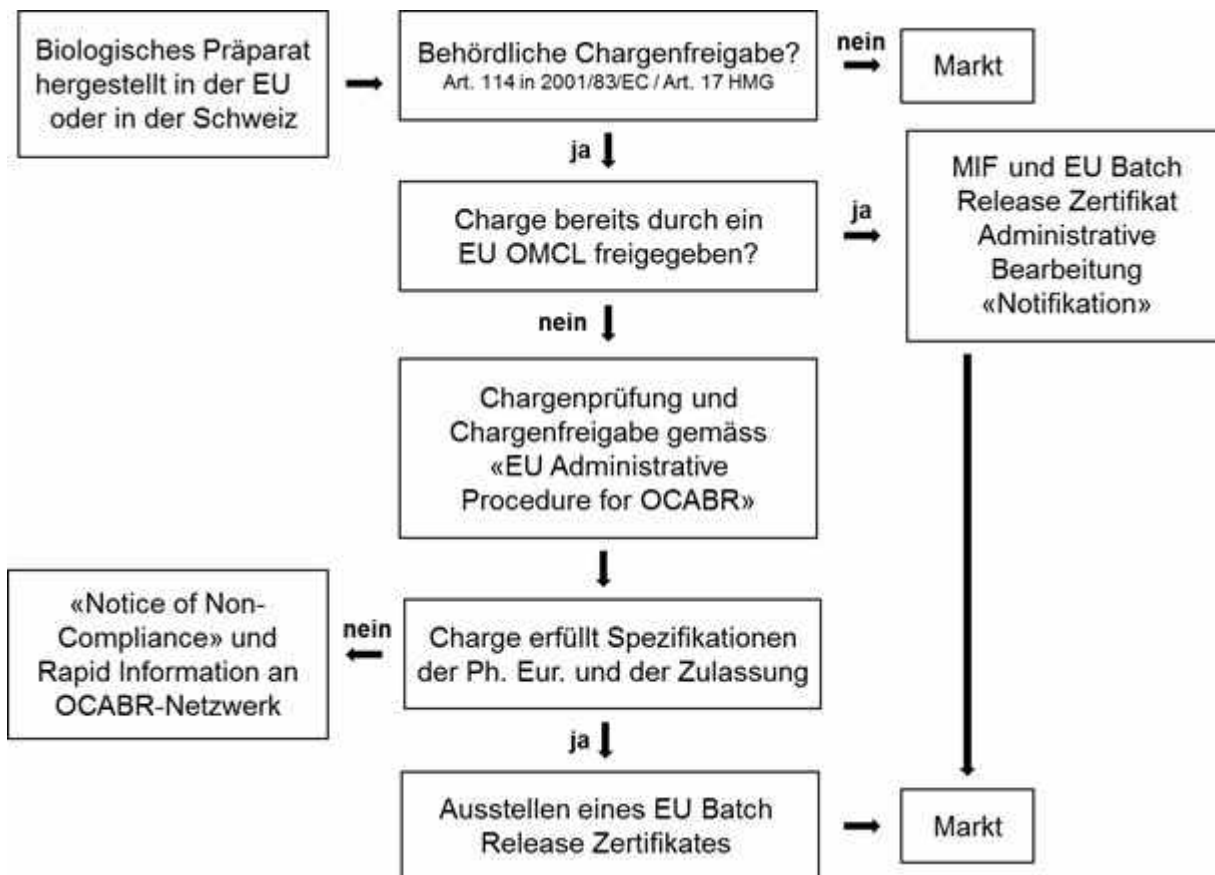


Abb. 1: Abläufe bei Chargenfreigaben und Notifikationen gemäss dem bilateralen Abkommen

3 Anforderungen und Abläufe bei der Chargenfreigabe, bei Notifikationen und bei den Plasmapoolprüfungen

3.1 Gesuchsformulare

Die für die Chargenfreigabe, Notifikation und Plasmapoolprüfung benötigten Gesuchsformulare sind auf der Homepage der Swissmedic (www.swissmedic.ch) wie folgt zu finden:

Rubrik „Bewilligungen“ ➡ "Labor (OMCL)" ➡ "Behördliche Chargenfreigabe"

Änderungen an den Gesuchsformularen werden den Kunden des OMCL Biologika per Rundschreiben mitgeteilt.

3.2 Chargenfreigabe

Für die Chargenfreigabe sind durch die ZulassungsinhaberIn dem OMCL gleichzeitig mit dem **Gesuch um Chargenfreigabe** die Chargendokumentation des Herstellers und die Muster einzureichen. Abweichungen von diesem Vorgehen sind mit dem OMCL zu vereinbaren. Für die Einreichung der Muster ist der Punkt 3.5 *Kennzeichnung und Annahme von Mustern* zu beachten. Sobald dem OMCL das Gesuch, die Muster und alle Unterlagen vollständig vorliegen, wird die Begutachtung der Charge in der Regel innerhalb von 30 Tagen durchgeführt.

Falls Unregelmässigkeiten festgestellt werden oder aufwändige Prüfungen notwendig sind, kann die Begutachtung länger dauern. In diesen Fällen orientiert das OMCL die betroffenen Kunden.

Die ZulassungsinhaberIn kann das Gesuch um Chargenfreigabe für eine Charge, welche sich in der Chargenprüfung befindet, jederzeit mittels schriftlicher Begründung zurückziehen. Das OMCL stellt in diesen Fällen den bereits entstandenen Aufwand in Rechnung.

In Absprache mit dem OMCL können die Chargen auch im Parallel-Verfahren geprüft werden. Bei diesem Verfahren reicht die ZulassungsinhaberIn die Muster zusammen mit dem **Gesuch um Chargenfreigabe** beim OMCL ein, bevor sie ihre eigenen analytischen Prüfungen abgeschlossen hat. Das OMCL beginnt ebenfalls bereits mit der Prüfung der Muster und schliesst die Begutachtung ab, sobald die vollständige Chargendokumentation des Herstellers vorliegt.

Das Parallel-Verfahren kann für die ZulassungsinhaberIn einen Zeitgewinn für die Chargenfreigabe bringen, birgt jedoch das Risiko, dass sie wegen Nicht-Erfüllung von Spezifikationen bei ihren analytischen Prüfungen die Charge zurückziehen muss. Für Chargen, die im Rahmen des MRA geprüft werden, ist das OMCL in diesen Fällen gemäss dem „EC Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release“ verpflichtet, die Mitglieder des EU/EEA-OCABR-Netzwerks über den Rückzug zu informieren.

3.3 Notifikationen

Für die Notifikation einer Charge gemäss dem MRA benötigt das OMCL von der ZulassungsinhaberIn das ausgefüllte **Notifikationsformular** (*Marketing Information Form, MIF*) und eine Kopie des EU Batch Release-Zertifikates. Die Einreichung der Notifikation erfolgt elektronisch an die Adresse notification@swissmedic.ch. Da die Swissmedic keinen Zugang zu den in der EU zugelassenen Spezifikationen hat, wird ebenfalls ein „Certificate of Analysis“ der Charge verlangt, obwohl dies im „EU Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release“ nicht vorgesehen ist. Nur so kann die Swissmedic überprüfen, ob die in den „Certificate of Analysis“ ausgewiesenen Spezifikationen mit der Zulassung in der Schweiz übereinstimmen. Falls die ZulassungsinhaberIn die Übereinstimmung der Spezifikation in der Schweiz mit jener in der EU gegenüber dem OMCL schriftlich bestätigt, kann auf die Einreichung der „Certificate of Analysis“ verzichtet werden.

Die ZulassungsinhaberIn erhält innerhalb von 7 Arbeitstagen nach Eingang der Dokumente beim OMCL eine Bestätigung („Acknowledgement of receipt“), dass die Charge in der Schweiz vertrieben werden kann. Der Versand der Bestätigung erfolgt elektronisch. Aus diesem Grund benötigt das OMCL von der ZulassungsinhaberIn eine e-mail-Empfängeradresse. Die ZulassungsinhaberIn kann auch mehrere e-mail Empfängeradressen hinterlegen.

Eine Notifikation durch das OMCL ist nur möglich, wenn die industrielle Produktion des Präparates im EU/EEA-Raum erfolgt ist. Für Präparate, die im ausser-europäischen Raum hergestellt wurden, für die jedoch eine Chargenfreigabe eines EU/EEA-OMCL vorliegt, kann das OMCL eine Chargenfreigabe ohne

eigene Musterprüfung durchführen. In diesen Fällen ist der Umfang der einzureichenden Herstellerdokumentation mit dem OMCL zu vereinbaren.

3.4 Plasmapoolprüfungen

Das OMCL vereinbart mit seinen Kunden die Anzahl notwendiger Muster für die Plasmapoolprüfung. Die Muster sind dem OMCL zusammen mit dem **Gesuch um Plasmapoolprüfung** einzureichen. Dabei ist der Punkt 3.5 *Kennzeichnung und Annahme von Mustern* zu beachten. Ein Gesuch um Prüfung eines Plasmapools kann unabhängig von der Einreichung eines Gesuchs um Chargenfreigabe gestellt werden. Für die Prüfung der Plasmapools wendet das OMCL die OCABR-Guideline „Protocol for Approval of Plasma Pools“ an.

Sind im Rahmen einer Chargenfreigabe die Plasmapools bereits durch ein OMCL des EU/EEA-Netzwerkes geprüft worden und liegen die entsprechenden Zertifikate vor, führt das OMCL keine eigenen Prüfungen mehr durch. Die Zertifikate sind in diesem Fall der Chargendokumentation beizulegen.

3.5 Kennzeichnung und Annahme von Mustern

Es liegt in der Verantwortung des Kunden dafür zu sorgen, dass sämtliche dem OMCL zugestellten Muster in einwandfreiem Zustand eintreffen. Insbesondere ist zu beachten:

- Gekühlte Muster und Trockeneissendungen müssen eindeutig als solche gekennzeichnet werden und im entsprechenden Zustand beim OMCL eintreffen. Plasmapoolmuster müssen in gefrorenem Zustand beim OMCL eintreffen.
- Jedes einzelne Behältnis muss gekennzeichnet und eindeutig identifizierbar sein. Dabei gelten folgende Mindestanforderungen:

Blutprodukte und Impfstoffe: Präparatename und Chargen-Nummer auf jedem Primärbehältnis.

Plasmapools: Plasmapool-Nummer auf jedem Röhrchen.

Wenn diese Anforderungen nicht erfüllt sind, werden korrekt beschriftete und/oder gelieferte Muster nachverlangt.

Nicht konforme Muster können für die Prüfungen nicht eingesetzt werden. Diese werden vernichtet oder auf Wunsch dem Kunden zurückgesandt. Der entstandene Aufwand wird in Rechnung gestellt.

Sendungen werden von 8.00 – 12.00 Uhr und 13.30 – 17.00 (Freitag bis 16.00) Uhr am Standort Hallerstrasse entgegengenommen. Post- und Kurierdienste müssen dementsprechend informiert werden. Direktanlieferungen an den Standort Freiburgstrasse 139 müssen vorgängig mit dem OMCL abgesprochen werden.

3.6 Dokumente für Kunden

Folgende Dokumente werden vom OMCL zu Händen der Kunden ausgestellt: Prüfberichte Chargenfreigabe; Chargenfreigabe-Zertifikate; Zertifikate zur Plasmapoolprüfung, Notice of Non-Compliance bei einer Nichtfreigabe einer Charge oder eines Plasmapools. Das OMCL stellt seinen Kunden bei Bedarf Muster dieser Dokumente zur Verfügung.

3.7 Prüfberichte zur Chargenfreigabe

Damit der Prüfbericht (Test Report) zur Chargenfreigabe im internationalen Umfeld auch anderen Stellen zugestellt werden kann, wird er in englischer Sprache abgefasst. Im ersten Teil werden die analysierten Muster beschrieben. Aus dem zweiten Teil sind die erhaltenen Prüfergebnisse ersichtlich. Durchgeführte Prüfungen ausserhalb des Geltungsbereichs der Akkreditierung sind speziell gekennzeichnet. Auf den Prüfberichten wird ebenfalls vermerkt, falls eine Prüfung durch einen Unterauftragnehmer im Auftrag des OMCL ausgeführt wurde.

3.8 Chargenfreigabe-Zertifikate und Notice of Non-Compliance

Für Chargen, die gemäss MRA nach dem „EU Administrative Procedure for OCABR“ geprüft wurden, stellt das OMCL Zertifikate mit Verweis auf das Schweizerische Heilmittelgesetz und die EU-Gesetzgebung aus. Für Chargen, die nicht gemäss MRA geprüft wurden (z.B. tierische Seren, für die keine präparate-spezifischen Guidelines bestehen), stellt das OMCL Zertifikate aus, die nur auf das Schweizerische Heilmittelgesetz verweisen. Bei einer „Notice of Non-Compliance“ wird fallweise auf die Schweizerische- und EU- oder nur auf die Schweizerische Gesetzgebung verwiesen. Zu jeder „Notice of Non-Compliance“ wird nach entsprechendem Vorbescheid eine Rechtsmittelbelehrung beigelegt.

3.9 Notifikationen

Für notifizierte Chargen erhält die Zulassungsinhaberin ein „Acknowledgement of receipt“.

3.10 Zertifikate zur Plasmapoolprüfung

Für jeden geprüften Plasmapool stellt das OMCL ein Zertifikat gemäss dem „EU Administrative Procedure for OCABR“ aus.

3.11 Kosten

Die Kosten für die Chargenfreigabe, Notifikationen und Plasmapoolprüfungen sind in der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über seine Gebühren (GebV-Swissmedic, Stand am 1. Januar 2019) vom 14. September 2018 festgelegt. Die Kosten fallen auch an, wenn eine Charge nicht freigegeben oder wenn eine Charge durch den Kunden zurückgezogen wird. Der Aufwand für ausserordentliche Begutachtungen im Rahmen der Chargenfreigabe (z.B. Beurteilung von „One Time Exceptions“) wird als „Gebühr nach Aufwand“ mit Franken 200.-/Stunde in Rechnung gestellt. Diese Leistung ist MwSt-pflichtig.

3.12 Veröffentlichungen

Die freigegebenen Chargen (Chargenfreigabe und Notifikationen) werden auf der Homepage unter "Bewilligungen" ➡ "Labor (OMCL)" ➡ "Freigegebene Chargen" veröffentlicht.

3.13 Auskunftserteilung

Um die Zusammenarbeit mit den Kunden zu fördern, gibt das OMCL ausführlich Auskunft über seine Aufgaben, Arbeitsabläufe und gesetzlichen Grundlagen. Es ist ihm wichtig, eine Transparenz zu seinen Kunden zu schaffen.

Der Kunde hat die Möglichkeit, jederzeit über den Stand seiner Aufträge Informationen einzuholen.

Das OMCL erteilt Auskunft über die Prinzipien und Grundlagen seiner Prüfmethode sowie über die Ermittlung der Messunsicherheiten der Prüfergebnisse. Auf Anfrage und je nach Situation gewährt es dem Kunden Einsicht in die spezifischen Prüfvorschriften und Validierungsunterlagen.

Bei Anfragen zu Prüfberichten ist immer die Nummer des Prüfberichtes anzugeben.

Keine Auskunft erteilt das OMCL über Präparate von anderen Kunden.

3.14 Bedürfnisse, Anregungen und Beschwerden von Kunden

Bedürfnisse, Anregungen und Beschwerden von Kunden werden fortlaufend erfasst, unabhängig davon, ob sie mündlich oder schriftlich beim OMCL eingehen. An regelmässigen Besprechungen werden die Anregungen und Beschwerden bearbeitet und auf eventuell gleiche Ursachen hin analysiert. Aufgrund dieser Analysen erarbeitet das OMCL fortwährend Verbesserungen und integriert sie in seine Arbeitsprozesse.

Je nach Gewicht der Anregung oder Beschwerde erhält der Kunde eine mündliche oder schriftliche Antwort.

4 Organisation

4.1 Ansprechpartner

Für Fragen in Zusammenhang mit der behördlichen Chargenfreigabe von Blutprodukten und Impfstoffen sind die Fachexperten der Laboreinheit 1 die ersten Ansprechpersonen:

Fachexpertin OCABR	Fachexperte OCABR
Dr. Katja Bögli-Stuber	Dr. Michael Sänger
Tel.: 058 463 44 24	Tel.: 058 462 95 19
E-mail: katja.boegli@swissmedic.ch	E-mail: michael.saenger@swissmedic.ch

Für Fragen im Zusammenhang mit der Laboranalytik sind der Leiter Laboreinheit 1 oder die Senior Laborantin die ersten Ansprechpersonen:

Leiter Laboreinheit 1	Senior Laborantin
Dr. Michael Gilgen	Louise Walter
Tel.: 058 463 41 69	Tel.: 058 462 04 43
E-mail: michael.gilgen@swissmedic.ch	E-mail: louise.walter@swissmedic.ch

4.2 Anschrift

Swissmedic / Schweiz. Heilmittelinstitut
Abteilung Labor (OMCL)
Laboreinheit 1 (OCABR)
Hallerstrasse 7
CH-3012 Bern

4.3 Lageplan Standort Freiburgstrasse 139, 3008 Bern

