

**Frage-Antwort-Papier zur Überwachung der Herstellung von  
bestandsspezifischen Impfstoffen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	3
1. Wann dürfen BI hergestellt werden?	4
2. Wann ist ein zugelassener Impfstoff nicht verfügbar?	4
3. Welche Angaben muss der Tierarzt für die fehlende Verfügbarkeit machen?	4
4. Wann sind die Räume für die Herstellung von BI geeignet?	5
5. Wann ist die Ausrüstung für die Herstellung von BI geeignet?	6
6. Welche Anforderungen gelten für das Personal?	6
7. Welche Anforderungen sind an die Qualitätssicherung zu stellen?	6
8. Welche Anforderungen sind an die Dokumentation zu stellen?	7
9. Welche Anforderungen gelten für die Produktion?	7
10. Wie sind BI zu kennzeichnen?	8
11. Welche Anforderungen sind für die Prüfung von BI zu beachten (Qualitätskontrolle)?	8
12. Wie lange dürfen BI verwendet werden?	9
13. Welche Arten bakterieller Erreger dürfen in einem Impfstoff kombiniert werden?	9
14. Welche Vorkehrungen sind für Beanstandungen und Produktrücknahmen zu treffen?	9
15. Welche Anforderungen sind für Vertrieb und Versand zu beachten?	10
16. Wer hat die Pflichten des Großhändlers zu beachten?	10
Abkürzungsverzeichnis	11
Literaturverzeichnis	12

## Einleitung

Das vorliegende Frage-Antwort-Papier soll eine **nicht** rechtsverbindliche Hilfestellung für die zuständigen Behörden, Antragssteller und die praktizierenden Tierärzte darstellen.

Es gilt das Primat des Einsatzes von zugelassenen Impfstoffen gegenüber bestandsspezifischen Impfstoffen. Bestandsspezifische Impfstoffe (BI) sind im Einzelfall bei der Tierseuchenbekämpfung und der Gesunderhaltung von Tieren eine sinnvolle Ergänzung zu den zugelassenen Impfstoffen.

Die Herstellung von BI, insbesondere gegen anzeigepflichtige Tierseuchen, darf nicht im Widerspruch zu anderen tierseuchenrechtlichen Bestimmungen stehen.

Dieses Dokument beschreibt den Anwendungsbereich und die Bedingungen für den Einsatz von BI sowie die Anforderungen an Herstellung und Prüfung.

Für die Herstellung von BI gelten die Bestimmungen des Tiergesundheitsgesetzes (TierGesG), insbesondere die §§ 11 und 12 TierGesG.

Die Erlaubnis zur Herstellung von BI muss bei den zuständigen Landesbehörden beantragt werden (§ 12 TierGesG). Die zuständige Landesbehörde entscheidet über die Herstellungsgenehmigung im Benehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI).

Die Hersteller müssen die Art und Menge der hergestellten BI und der entsprechenden Chargen an die zuständige Behörde melden (§ 12 Abs. 2 TierGesG). Diese gibt die Meldungen an das PEI weiter. Das PEI wird die Meldungen jährlich abfragen.

Weiterhin gelten die Bestimmungen der Tierimpfstoff-Verordnung (TierImpfStV §§ 3-17 und 19) mit folgenden Ausnahmen: Die Verpflichtung GMP einzuhalten (§ 8 Abs. 1 TierImpfStV), der Zulassung (§§ 20 – 29 a TierImpfStV) und der Pflicht zur staatlichen Chargenprüfung (§§ 32 – 34 TierImpfStV).

Die Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur.) sind zu beachten.

Weitere Vorschriften wie GMP-Leitlinien, Biostoffverordnung oder technische Regeln zu biologischen Arbeitsstoffen (TRBAs) können herangezogen werden.

Im TierGesG und in der TierImpfStV finden sich an verschiedenen Stellen unbestimmte Rechtsbegriffe, die auslegungsbedürftig sind. Insbesondere der Stand von Wissenschaft und Technik (§ 16 Abs. 1 TierImpfStV) ist nicht klar definiert.

Dieses Frage-Antwort-Papier soll daher auf offene Fragen Antworten geben, behördliche Erwartungen darstellen und gleichzeitig Anforderungen der rechtlichen Vorschriften konkretisieren.

Es ist beabsichtigt, dieses F-A-Papier kontinuierlich um Fragen und Antworten zu ergänzen.

Verfasser: Die EFG 16 der ZLG und die Abteilung Veterinärmedizin des PEI  
Beschlossen auf der 30. Sitzung der AG TT am 07./08. März 2018, TOP 3.1.

© Für die Inhalte dieses auf der ZLG-Website veröffentlichten Dokuments besteht Urheberschutz sowie Haftungsausschluss. Ohne Genehmigung der ZLG dürfen keine Inhalte der Website in veränderter Form weitergegeben werden.  
Bei Vervielfältigungen ist die Quelle anzugeben; in diesem Fall wird die Übersendung eines Belegexemplars erbeten.

## 1. Wann dürfen BI hergestellt werden?

Rechtsgrundlage bildet § 11 Abs. 1 TierGesG:

*(1) Immunologische Tierarzneimittel dürfen nur in den Verkehr gebracht oder angewendet werden, wenn*

- 1. sie vom Paul-Ehrlich-Institut zugelassen worden sind oder*
- 2. ihr Inverkehrbringen durch Rechtsakt der Europäischen Gemeinschaft oder der Europäischen Union genehmigt worden ist.*

*Satz 1 gilt, soweit ein zugelassenes oder genehmigtes immunologisches Tierarzneimittel nicht zur Verfügung steht, nicht für inaktivierte immunologische Tierarzneimittel, die unter Verwendung von in einem bestimmten Bestand eines Betriebes isolierten Tierseuchenerregern hergestellt worden sind und nur in diesem Bestand angewendet werden. Herstellen im Sinne dieser Vorschrift sowie der § 12 ist das Gewinnen, Anfertigen, Zubereiten, Be- und Verarbeiten, Umfüllen einschließlich Abfüllen, Abpacken und Kennzeichnen.*

BI dürfen nur hergestellt werden, wenn ihre Herstellung durch den Tierarzt, der den Bestand betreut, für den der Impfstoff bestimmt ist, in Auftrag gegeben wurde.

## 2. Wann ist ein zugelassener Impfstoff nicht verfügbar?

- a. wenn kein zugelassener Impfstoff bezogen auf die Tierart und den Erreger existiert oder
- b. wenn ein entsprechender zugelassener Impfstoff nicht lieferbar ist oder
- c. wenn ein zugelassener Impfstoff nicht für die benötigte Indikation vorhanden ist oder
- d. wenn der zugelassene Impfstoff nachweislich im Einzelfall nicht wirksam ist
  - i. es muss im Bestand der zugelassene Impfstoff angewendet worden sein (umfangreiche Befunderhebung klinisch oder serologisch)
  - ii. es liegen entsprechende Meldungen über mangelnde Wirksamkeit beim PEI vor oder
- e. wenn ein zugelassener Impfstoff nachweislich im Einzelfall nicht genau denselben Antigentyp – z. B. Serotyp/Serovar, Kapselantigentyp, Fimbrientyp usw. – enthält. *Sofern keine wissenschaftlichen (Literatur-) Belege vorgelegt werden können, wird der reine Nachweis eines abweichenden Genotyps zwischen einem Feld- und Impfstamm nicht als ausreichend erachtet, da die immunologische Relevanz der Unterschiede oftmals fraglich ist.*

Bei Herstellung von Kombinationsimpfstoffen ist zu prüfen, ob zugelassene Monoimpfstoffe für die jeweiligen Erreger oder entsprechende Kombinationsimpfstoffe vorhanden sind.

Die Prüfung der Verfügbarkeit ist durch den auftragserteilenden Tierarzt durchzuführen und zu dokumentieren (z. B. Abgleich der Liste der zugelassenen Tierimpfstoffe, die auf der Webseite des PEI veröffentlicht ist, mit den erhobenen Befunden). Das Ergebnis der Prüfung sollte dem Hersteller mitgeteilt werden.

## 3. Welche Angaben muss der Auftrag enthalten?

- a. Name und Anschrift des betreuenden Tierarztes
- b. Indikation
- c. Angaben zum Bestand, Tierhaltername und Anschrift, Tierart und ggf. weitere notwendige Angaben (z. B. Alter, Anzahl der Impflinge, Nutzungsrichtung)

- d. Bestätigung der fehlenden Verfügbarkeit eines zugelassenen Impfstoffes (optional)
- e. Angaben zur Differenzierung der Erreger (optional)

#### 4. Wann sind die Räume für die Herstellung von BI geeignet?

- a. Wenn GMP-Anforderungen freiwillig eingehalten werden oder
- b. wenn Stand von Wissenschaft und Technik gemäß § 16 TierImpfStV eingehalten wird.
  - i. Folgende Anforderungen sind in Abhängigkeit von den Charakteristika der herzustellenden Impfstoffe zu berücksichtigen:
    - Die TRBA 100 und 500 müssen eingehalten werden.
    - Die TRBAs 120, 450, 462 und 466 sind bei Bedarf ebenfalls heranzuziehen.
    - Räume müssen in ordnungsgemäßem baulichem und hygienischem Zustand sein. Herstellungs- und Prüfungsräume sind vor unbefugtem Zutritt zu schützen.
    - Die Räume für die Qualitätskontrolle müssen getrennt sein von den Herstellungsräumen.
    - Herstellungs- und Prüfungsräume müssen getrennt sein insbesondere vom Außenbereich und von anderen Räumen; z. B. von Diagnostikräumen, Forschungsräumen, Aufenthalts- und Sanitärräumen, Technikräumen, Werkstätten.
    - Die Trennung sollte über Personal- und Materialschleusen (oder Materialdurchreiche) erfolgen.
    - Die Räume müssen überwacht werden (Raumklima, Hygienemonitoring). Für bakterielle Impfstoffe wird Reinraumklasse (RR) D-Monitoring empfohlen. Arbeiten am offenen Produkt müssen unter einer entsprechenden Werkbank mit kontrolliertem Hintergrund erfolgen.
    - Für die Herstellung viraler Impfstoffe müssen Reinräume vorhanden sein, bei Arbeiten am offenen Produkt RR A (z. B. Werkbank) mit RR C - Umgebung.
    - Es sollten die einzelnen Herstellungsschritte in geeigneter Weise räumlich oder ggf. zeitlich getrennt sein. Insbesondere sollte die Abfüllung unter Reinraumbedingungen erfolgen (Werkbank RR A in kontrollierter Umgebung).
    - Es müssen geeignete Lagerräume in ausreichender Zahl vorhanden sein.
    - Die Räume müssen einem bestimmten Verwendungszweck gewidmet sein. Es muss ein Raumwidmungsplan vorliegen.
    - Es ist ein Reinigungs- und Desinfektionsprogramm für Ausrüstung, Räume usw. vorzuhalten (vgl. § 17 TierImpfStV). Es ist ein Schädlingsbekämpfungsprogramm durchzuführen.

Wesentliche Änderungen der Räume sind gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 3 TierImpfStV der zuständigen Überwachungsbehörde anzuzeigen.

## **5. Wann ist die Einrichtung für die Herstellung von BI geeignet?**

- a. Für offene Arbeiten in kontrollierten Räumen müssen Werkbänke mit Produktschutz oder Produktschutzbänke vorhanden sein.
- b. Brut-, Tiefkühl- und Kühleinrichtungen müssen fortlaufend den relevanten Parametern entsprechend überwacht werden. Die Überwachung ist regelmäßig zu prüfen, zu bewerten und zu dokumentieren.
- c. Qualitätsbeeinflussende Einrichtungen (z. B. Fermentatoren, Sterilisatoren, Werkbänke) sind zu qualifizieren (§ 8 Abs. 5 i. V. m. § 16 Abs. 1 TierImpfStV).
- d. Die TRBA 100 muss eingehalten werden.
- e. Die Einrichtung muss leicht zu reinigen und zu desinfizieren sein.
- f. Abwässer und Abfälle sind unschädlich zu beseitigen (vgl. § 17 TierImpfStV).

Wesentliche Änderungen der Einrichtungen sind gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 3 TierImpfStV der zuständigen Überwachungsbehörde anzuzeigen.

## **6. Welche Anforderungen gelten für das Personal?**

- a. Die Voraussetzungen gem. § 5 TierImpfStV sind einzuhalten.
- b. Die Aufgaben, Verantwortlichkeiten und Pflichten für Kontrollleiter, Herstellungsleiter und sachkundige Person sind schriftlich festzulegen.
- c. Es sind einschlägige Fortbildungen im Bereich der Impfstoffherstellung und -prüfung nachzuweisen und regelmäßig durch das Schlüsselpersonal zu besuchen.
- d. Es ist ein eindeutiges Organisationsschema mit eindeutiger Angabe der Aufgaben und Verantwortungsbereiche zu erstellen und zu genehmigen.
- e. Es muss ein genehmigtes Schulungsprogramm für das gesamte Personal vorliegen. Das Personal muss vor Aufnahme der Tätigkeit und fortlaufend geschult werden. Die Schulungsmaßnahmen sind zu dokumentieren.
- f. Es ist ein Hygieneplan festzulegen. Eine entsprechende Schulung muss jährlich wiederholt und dokumentiert werden. Die Einhaltung des Hygieneplanes ist zu dokumentieren.
- g. Die Arbeiten in den Herstellungsräumen sind insbesondere für sterile Impfstoffe unter aseptischen Bedingungen vorzunehmen.
- h. Entsprechende Anforderungen an die Schutzkleidung bei der Herstellung sind unter dem Aspekt des Produktschutzes festzulegen. Insbesondere sind die Abfüllung und andere kritische Arbeitsvorgänge zu betrachten. Anforderungen an Schutzkleidung (Personenschutz) können auch den TRBA 100 oder 500 entnommen werden.

## **7. Welche Anforderungen sind an das Qualitätssystem zu stellen?**

- a. Es ist ein schriftliches Qualitätssystem vorzuhalten.
- b. Es sind nur Standardverfahren anzuwenden.
- c. Alle Herstellungs- und Prüfungsverfahren sind zu validieren. Die Validierung der Herstellung einzelner BI für mehrere in gleicher Weise zubereitete Mittel kann gemeinsam durchgeführt werden (§ 8 Abs. 5 TierImpfStV).
- d. Alle Herstellungs- und Prüfungsverfahren müssen schriftlich in genehmigter Form vorliegen.
- e. Es sollte ein Selbstauditierungssystem vorgehalten werden.

## 8. Welche Anforderungen sind an die Dokumentation zu stellen?

- a. Alle Verfahrensanweisungen sind in geprüfter und genehmigter Form vorzulegen.
- b. Es ist eine Chargendokumentation pro Charge gemäß § 8 Abs. 3 der TierImpfStV zu führen.
- c. Das Register oder ein vergleichbares Dokument gemäß § 8 Abs. 6 der TierImpfStV ist zu führen.
- d. Es muss ein Dokumentationssystem zur Erstellung, Überarbeitung und Genehmigung von Dokumenten vorliegen.
- e. Über die Identität der verwendeten Erreger sind im Rahmen der Chargendokumentation genaue Aufzeichnungen vorzuhalten. Es muss ein Protokoll über Herkunft, Datum der Isolierung, Art und Häufigkeit der Passagen und Lagerungsbedingungen und Bestimmungsmethode für die Reinheit geführt werden.
- f. Gemäß Ph. Eur. (Monographie 0062, Kapitel 2.1.4) müssen geeignete Daten über die Inaktivierung für jede Erregerspezies vorgehalten werden.
- g. Der Erlaubnisinhaber muss ggf. über die Tierhaltung Aufzeichnungen gem. § 10 Abs. 2 TierImpfStV führen.
- h. Über Ermittlung und Festlegung der Wartezeit sind Aufzeichnungen zu führen § 12 TierImpfStV).
- i. Es sind alle Ausgangs- und Hilfsstoffe des BI aufzulisten, die einzuhaltenden Rückstandshöchstmengen gem. VO (EU) 37/2010 und Ph. Eur. sind zu dokumentieren.

## 9. Welche Anforderungen gelten für die Produktion?

- a. Eine Kreuzkontamination, eine Gesundheitsgefahr oder eine Gefahr für die Durchführung tierseuchenrechtlicher Maßnahmen sind nach dem Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse auszuschließen (§ 8 Abs. 2 TierImpfStV).
- b. Ausgangsstoffe für BI (außer Erregern für BI) müssen den Anforderungen der Ph. Eur. entsprechen. Werden Ausgangsstoffe tierischen Ursprungs (einschließlich von Zellkulturen zur Produktion von Impfstoffen) verwendet, müssen sie mit den einschlägigen Monographien einschließlich der allgemeinen Monographien und Kapitel der Ph. Eur. übereinstimmen. Ausgangsstoffe sind alle Bestandteile, die zur Herstellung des Impfstoffes verwendet werden (inklusive Kulturmedium).
- c. Es dürfen nur Farbstoffe verwendet werden, die in Anhang I der RL 94/36/EG gelistet sind oder die den Anforderungen an die Reinheit nach der RL 95/45/EG entsprechen oder die in Tabelle 1 der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 aufgeführt sind (vgl. § 13 TierImpfStV).
- d. Im Einzelfall darf bei Ausgangsstoffen und Behältnissen abgewichen werden. Die Verwendung anderer Ausgangsstoffe und Behältnisse ist wissenschaftlich zu begründen (vgl. § 16 TierImpfStV). (Hinweis: die Bestimmung für Lebensmittelliefernde Tiere müssen auch beachtet werden, siehe Verordnung 37/2010/EU.).
- e. Durch Vorlage entsprechender Unterlagen ist nachzuweisen, dass die Zellkulturen, Serumchargen und anderes Material, das von Tierarten stammt, die TSE übertragen können, mit den Vorschriften der Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der Spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel (EMA/410/01 Rev. 3 – Oktober 2011) sowie mit den Anforderungen der entsprechenden Monographie der Ph. Eur. in Einklang stehen. Dieser Nachweis **kann** durch Eignungszertifikate erbracht werden, die von der Europäischen Direktion für Arzneimittelqualität (EDQM) für die einschlägige

- Monographie der Ph. Eur. ausgestellt und von den Lieferanten vorgehalten werden.
- f. Für jedes Kulturmedium muss die Zusammensetzung nach Art und Menge angegeben werden.
  - g. Für die Identität zur Verwendung als nicht virologisches Saatmaterial sind die Erreger mindestens kulturell, biochemisch und mikroskopisch zu untersuchen. Die Erreger für BI müssen rein sein, d.h. nur die isolierten Erreger und keine Mischkulturen enthalten.
  - h. Die wiederholte Verwendung eines Isolates muss veterinärmedizinisch begründet sein.
  - i. Die Herstellung sollte antibiotikafrei erfolgen. Sollte sich der Einsatz von Antibiotika nicht vermeiden lassen, müssen sie der Verordnung 37/2010/EU und der Ph. Eur. entsprechen.
  - j. Antibiotika dürfen nicht als Konservierungsmittel zugesetzt werden.
  - k. Medien- und Nährmedienherstellung muss ebenfalls unter möglichst geringer mikrobieller Belastung erfolgen. Die gebrauchsfertigen Medien müssen steril sein.
  - l. Bei der Herstellung von BI hat der Herstellungsleiter sicherzustellen, dass nur solche Standardverfahren angewendet werden, die hinreichend in der Fachliteratur beschrieben sind (§ 8 Abs. 4 TierImpfStV).
  - m. Der Inhaber einer Herstellungserlaubnis hat sicherzustellen, dass die Herstellung und Prüfung der Mittel nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik validiert wird. Die Validierung der Herstellung einzelner BI kann für mehrere in gleicher Weise zubereitete Mittel gemeinsam durchgeführt werden (§ 8 Abs. 5 TierImpfStV).
  - n. Der Inhaber der Herstellungserlaubnis muss sicherstellen, dass beim Abfüllen einer Charge keine Veränderungen oder Verunreinigungen des Mittels eintreten. Bei der Abfüllung müssen repräsentative Proben für die Sterilitätsprüfung entnommen werden.

## 10. Wie sind BI zu kennzeichnen?

- a. Die Kennzeichnung muss gem. § 35 TierImpfStV erfolgen.
- b. Die Packungsbeilage muss gemäß § 36 TierImpfStV vorliegen.
- c. Die Packungsbeilage sollte die Empfehlung enthalten, dass im Bestand eine Vorabimpfung weniger Tiere durchgeführt wird. Wenn innerhalb von 3-4 Tagen *post vaccinationem* keine lokalen oder systemischen klinischen Symptome beobachtet werden, kann der ganze Bestand geimpft werden.

## 11. Welche Anforderungen sind für die Prüfung von BI zu beachten (Qualitätskontrolle)?

- a. Proben von jeder abgefüllten Charge sind in einer für eine Prüfung ausreichenden Menge mindestens 12 Monate vom Datum des Verfalls der betroffenen Charge an so aufzubewahren, wie es im Falle von BI nach dem Stand von Wissenschaft und Technik vorgesehen ist. Die Identität der Proben ist zu sichern.
- b. Für BI kann die zuständige Behörde Ausnahmen von der Aufbewahrungspflicht zulassen, z. B. wenn ähnliche Chargen nach dem gleichen Verfahren in kurzer zeitlicher Abfolge oder in sehr kleiner Menge hergestellt werden (§ 15 TierImpfStV).
- c. In-Prozess-Kontrollen (siehe auch Frage und Antwort 9):
  - i. Prüfung auf Identität
  - ii. Prüfung auf Reinheit



- iii. Keimzahlbestimmung (die Prüfung auf den Keimzahlgehalt sollte durchgeführt werden, weil die Keimzahl pro Impfdosis angegeben wird )
  - iv. Bestimmung des Virusgehaltes (Titration)
- d. Kontrollen am Fertigerzeugnis; der Fertigungsimpfstoff muss vor der Anwendung im Tier folgenden Prüfungen unterzogen werden:
- i. Viskosität bei Impfstoffen mit öligem Adjuvans
  - ii. pH-Wert
  - iii. Inaktivierung; die vollständige Inaktivierung ist mit Hilfe eines validierten Tests nachzuweisen (dieser Test kann auch am Bulk nach Inaktivierung durchgeführt werden).
  - iv. Freies Formaldehyd (Ph. Eur. 2.4.18)
  - v. ggf. Phenol (Ph. Eur. 2.5.15)
  - vi. Sterilität (Ph. Eur. 2.6.1); die Sterilitätsprüfung ist am Endprodukt durchzuführen. Diese Prüfung kann in Ausnahmefällen in Abstimmung mit der zuständigen Überwachungsbehörde auch erst nach Auslieferung des Impfstoffes abgeschlossen werden. Parallel können Schnelltests (z.B. Blutplatten, Gassner- oder BPLS) durchgeführt werden.

## 12. Wie lange dürfen BI verwendet werden?

Untersuchungen zur Stabilität des Fertigerzeugnisses können bei BI nicht erwartet werden. Eine Lagerzeit von 6 Monaten ab der Abfüllung bei 2 – 8°C wird als akzeptabel angesehen und ist maximal zulässig (§ 35 TierImpfStV).

Da für diese Impfstoffe keine Untersuchungen zur Stabilität nach Anbruch („in-use stability“) vorliegen, muss die Abfüllgröße so gewählt werden, dass der Inhalt einer Flasche innerhalb eines Arbeitstages (8 Stunden) verbraucht wird. Es obliegt dem Tierarzt, die geeignete Abfüllgröße zu bestellen.

## 13. Welche Arten bakterieller Erreger dürfen in einem Impfstoff kombiniert werden?

Es dürfen nur Impfstoffe hergestellt und verwendet werden, deren Antigene aus einer Probe aus dem entsprechenden Bestand stammen. Jeder Erreger muss zu Produktionsbeginn als Reinkultur/Isolat vorliegen.

Mischungen einzelner bestandsspezifischer Präparationen aus unterschiedlichen Proben mit zugelassenen Produkten sind nicht zulässig, da nicht sichergestellt werden kann, dass die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der zugelassenen Impfstoffe noch gewährleistet ist. Überdies ist dann die Pharmakovigilanz-Überwachung der zugelassenen Impfstoffe nicht möglich.

## 14. Welche Vorkehrungen sind für Beanstandungen und Produktrücknahmen zu treffen?

- a. Es müssen schriftliche Verfahrensanweisungen für die Rücknahme von beanstandeten BI vorliegen.
- b. Es müssen schriftliche Verfahrensanweisungen zur Erfassung von Beanstandungen vorliegen. Den Beanstandungen ist nachzugehen.
- c. Der Hersteller hat über eingehende Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) Aufzeichnungen zu führen, diese zu bewerten und auf Verlangen der zuständigen Behörde vorzulegen.

## **15. Welche Anforderungen sind für Vertrieb und Versand zu beachten?**

- a. Die gesetzlichen Vorgaben sind einzuhalten. Siehe § 37, 40, 42 TierImpfStV
- b. Die Bescheinigungen nach § 47 AMG der Tierärzte sind zu überprüfen. BI sind beim Tierarzt in einer TÄHA zu lagern.

Entsprechend den Regelungen des § 12 Absatz 3 des TierGesG dürfen BI für die Anwendung im jeweiligen Tierbestand nur von Herstellern abgegeben werden, die über eine Erlaubnis nach § 12 Absatz 2 TierGesG verfügen (in der EU nicht harmonisierter Rechtsbereich).

Die Anwendung in Deutschland von im Ausland hergestellten BI mit Erregern, die in hiesigen Beständen isoliert wurden, ist nicht zulässig, weil die BI-Hersteller im Ausland nicht den hiesigen Rechtsvorschriften (TierImpfStV) unterliegen und nicht entsprechend überwacht werden. Werden BI nachweislich entsprechend den harmonisierten Anforderungen (GMP) hergestellt und ein GMP-Zertifikat hierzu vorgelegt, kann die für den Tierarzt zuständige Behörde im Einzelfall prüfen, ob damit von der Einhaltung der spezifischen Anforderungen der TierImpfStV an BI ausgegangen werden kann.

Davon bleibt die Prüfung durch den auftragserteilenden Tierarzt unberührt, ob die Erreger nach geltendem Tiergesundheits- und Tierkörperbeseitigungsrecht überhaupt in das jeweilige Ausland verbracht bzw. ausgeführt werden dürfen.

## **16. Wer hat die Pflichten des Großhändlers zu beachten?**

Wer gewerbsmäßig oder berufsmäßig Mittel, die zur Anwendung am Tier bestimmt sind, an andere Händler, Apotheken oder Tierärzte abgibt und hierzu Mittel erwirbt oder lagert, ist definitionsgemäß Großhändler. Jeder Hersteller und Großhändler, der Impfstoffe abgibt, hat also die Pflichten des Großhändlers gemäß § 37 TierImpfStV zu beachten.

BI dürfen nur an den beauftragenden Tierarzt abgegeben werden. Ein externer Großhändler könnte hier insoweit nur als Logistikdienstleister tätig werden, der die hergestellten BI im Auftrag des Impfstoffherstellers an den beauftragenden Tierarzt ausliefert.

Gem. § 52 c AMG i. V. m. §§ 4 a Nr. 1 und 4 Abs. 22 a AMG ist eine Vermittlungstätigkeit im Zusammenhang mit der Herstellung und dem Inverkehrbringen von Tierimpfstoffen unzulässig.

## **Abkürzungsverzeichnis**

BI	Bestandsspezifische Impfstoffe
F-A-Papier	Frage-Antwort-Papier
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
Ph. Eur.	Europäische Pharmakopöe
TierGesG	Tiergesundheitsgesetz
TierImpfStV	Tierimpfstoff-Verordnung

## Literaturverzeichnis

Gesetz zur Vorbeugung vor und Bekämpfung von Tierseuchen (Tiergesundheitsgesetz - TierGesG, Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013 Teil I Nr. 25, ausgegeben zu Bonn am 27. Mai 2013)

Verordnung über Sera, Impfstoffe, und Antigene nach dem Tierseuchengesetz (Tierimpfstoff-Verordnung) vom 24.10.2006 (BGBl. I S. 2355), zuletzt geändert durch Art. 19 der Verordnung vom 17.04.2014 (BGBl. I S. 388)/ in der geltenden Fassung

Ausführungshinweise zur Verordnung über Sera, Impfstoffe und Antigene nach dem Tierseuchengesetz (Tierimpfstoff-Verordnung) vom 24.10.2006 (BGBl. I S. 2355)

Consideration of Alternative Licensing Procedures for Vaccines for Minor Species, Minor Indications and Autogenous/Autologous Products. Editor: C. Jungbäck, Developments in Biologicals, 2004.

Technische Regeln für biologische Arbeitsstoffe 100 (TRBA 100) ) - Schutzmaßnahmen für Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen in Laboratorien. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (baua), Ausgabe: Oktober 2013, GMBI. Nr. 51/52 vom 17. Oktober 2013, S. 1010-1104.

Technische Regel für Biologische Arbeitsstoffe 500 (TRBA 500) - Grundlegende Maßnahmen bei Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (baua), Ausgabe: April 2012, GMBI. Nr. 15-20 vom 25. April 2012, S. 373-379.