

**Frage-Antwort-Papier zur Überwachung der Herstellung von
autogenen immunologischen Tierarzneimitteln**

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	3
1. Wie sind autogene ITAM definiert?	5
2. Wann dürfen autogene ITAM angewendet werden?	5
3. Welche Angaben muss die tierärztliche Verschreibung für die Herstellung enthalten?	6
4. Wann sind die Räume für die Herstellung von autogenen ITAM geeignet?	7
5. Wann ist die Einrichtung für die Herstellung von autogenen ITAM geeignet?	8
6. Welche Anforderungen gelten für das Personal?	9
7. Welche Anforderungen sind an das Qualitätssystem zu stellen?	9
8. Welche Anforderungen sind an die Dokumentation zu stellen?	10
9. Welche Anforderungen gelten für die Produktion?	10
10. Wie sind autogene ITAM zu kennzeichnen?	12
11. Welche Anforderungen sind für die Prüfung von autogenen ITAM zu beachten (Qualitätskontrolle)?	12
12. Wie lange dürfen autogene ITAM verwendet werden?	13
13. Welche Arten von Erregern dürfen in einem Impfstoff kombiniert werden?	14
14. Welche Vorkehrungen sind für Beanstandungen und Produktrücknahmen zu treffen?	14
15. Welche Anforderungen sind für Vertrieb und Versand zu beachten?	14
16. Wer hat die Pflichten des Großhändlers zu beachten?	15
Abkürzungsverzeichnis	16
Literaturverzeichnis	17

Einleitung

Das vorliegende Frage-Antwort-Papier soll eine Hilfestellung für die zuständigen Behörden, Antragssteller und die praktizierenden Tierärzte im Umgang mit autogenen immunologischen Tierarzneimitteln (autogene ITAM) bieten. Zu beachten ist, dass es nicht rechtsverbindlich ist.

In der EU gilt das Primat des Einsatzes von zugelassenen Impfstoffen gegenüber autogenen immunologischen Tierarzneimitteln (ITAM). Autogene ITAM werden im Einzelfall bei der Tierseuchenbekämpfung und der Gesunderhaltung von Tieren als eine sinnvolle Ergänzung zu den zugelassenen Impfstoffen angesehen. Die Herstellung von autogenen ITAM, 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 autogenen ITAM sowie die Anforderungen an ihre Herstellung und Prüfung.

Mit Erlass der Verordnung 2019/6 des europäischen Parlaments und des Rates über Tierarzneimittel Verordnung (EU) 2019/6, die ab 28.01.2022 in allen Mitgliedsstaaten anzuwenden ist, gelten erstmalig EU-weite Vorgaben für autogene ITAM. Der Geltungsbereich der Verordnung (EU) 2019/6 für autogene ITAM ist im Vergleich zu zugelassenen immunologischen Tierarzneimitteln deutlich eingeschränkt (Art. 94, 105, 106, 108, 117, 120, 123 und 134).

Für die Herstellung von autogenen ITAM ist keine Herstellungserlaubnis gemäß Verordnung (EU) 2019/6 erforderlich, die Herstellung soll jedoch nach den Grundsätzen der guten Herstellungspraxis (GMP) für autogene ITAM erfolgen (s. Erwägungsgrund 70 der genannten EU-Verordnung). Die Ausstellung eines GMP-Zertifikats für die Herstellung autogener ITAM ist gemäß Art. 94 der Verordnung (EU) 2019/6 entsprechend vorgesehen. Gemäß der Übergangsregelung in Art. 159 der Verordnung (EU) 2019/6 greift die Zertifizierung aber erst ab Verabschiedung der speziellen GMP-Leitlinien. Die entsprechenden GMP-Leitlinien auf europäischer Ebene müssen noch für diese Produkte erstellt werden.

Bis zu diesem Zeitpunkt gelten die nationalen Regelungen weiter, soweit und solange sie der Verordnung (EU) 2019/6 nicht widersprechen oder gleichlauten:

Für die Herstellung von autogenen ITAM gelten in Deutschland die Bestimmungen des Tiergesundheitsgesetzes (TierGesG), insbesondere die §§ 11 und 12 TierGesG.

Die Erlaubnis zur Herstellung von autogenen ITAM 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 autogenen ITAM und der entsprechenden Chargen an die zuständige Behörde melden (§ 12 Abs. 2 TierGesG). Diese gibt die Meldungen an das PEI weiter.

Weiterhin gelten die Bestimmungen der Tierimpfstoff-Verordnung (TierImpfStV §§ 3 – 17 und 19) mit folgenden Ausnahmen: Die Verpflichtung geltendes EU-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 (European Pharmacopoeia, Ph. Eur.) sind ebenfalls zu beachten.

Weitere Vorschriften wie GMP-Leitlinien, Biostoffverordnung oder technische Regeln zu biologischen Arbeitsstoffen (TRBAs) können außerdem 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 Paul-Ehrlich-Institut.
Beschlossen auf der 37. Sitzung der AG TT am 23./24. März 2022, TOP 2.3.5.1.

© 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. Wie sind autogene ITAM definiert?

Die Rechtsgrundlage bildet Art. 2 Abs. 3 der Verordnung (EU) 2019/6:

[...] **inaktivierte** immunologische Tierarzneimittel, die auf der Basis von — aus einem zu einer epidemiologischen Einheit gehörenden Tier oder Tieren — isolierten pathogenen Organismen und Antigenen hergestellt und für die Behandlung dieses Tieres oder dieser Tiere in derselben epidemiologischen Einheit oder für die Behandlung eines oder mehrerer Tiere eines Bestands mit einer gesicherten epidemiologischen Verbindung verwendet werden.

Als epidemiologische Einheit gemäß Art. 4 Nr. 44 der Verordnung (EU) 2019/6 ist gemäß Art. 4 Nummer 39 der Verordnung (EU) 2016/429 eine Gruppe von Tieren definiert, bei denen die Wahrscheinlichkeit, dass sie einem Seuchenerreger ausgesetzt sind, gleich hoch ist.

2. Wann dürfen autogene ITAM angewendet werden?

Art. 106 Abs. 5 Verordnung (EU) 2019/6 definiert:

Inaktivierte immunologische Tierarzneimittel gemäß Art. 2 Abs. 3 werden bei den dort genannten Tieren nur unter **außergewöhnlichen Umständen** und gemäß einer **tierärztlichen Verschreibung** angewendet, und wenn kein immunologisches Tierarzneimittel für diese Zieltierart und dieses Anwendungsgebiet zugelassen ist.

Außergewöhnliche Umstände

Außergewöhnliche Umstände liegen z. B. vor, wenn

- a) kein zugelassener Impfstoff für die Zieltierart, für das Anwendungsgebiet bzw. den Erreger existiert,
- b) kein entsprechender zugelassener Impfstoff in einem anderen EU-Mitgliedstaat existiert oder
- c) ein entsprechender zugelassener Impfstoff nachweislich andauernd und längerfristig nicht lieferbar ist, also ein zugelassener Impfstoff de facto nicht verfügbar ist, oder
- d) der zugelassene Impfstoff nachweislich im Einzelfall nicht wirksam ist. Dafür müssen folgende Voraussetzungen vorliegen:
 - Es muss im Bestand der zugelassene Impfstoff angewendet (umfangreiche Befunderhebung klinisch oder serologisch) und die fehlende Wirksamkeit insoweit nachgewiesen worden sein, oder
 - es liegen entsprechende Meldungen über mangelnde Wirksamkeit bei der entsprechenden Zulassungsbehörde vor.
- e) ein zugelassener Impfstoff nachweislich im Einzelfall nicht genau dieselben Antigentypen – z. B. Serotyp/Serovar, Kapselantigentyp, Fimbrientyp usw. – oder pathogenen Organismen enthält, die aus einem Tier oder mehreren Tieren, die zu einer epidemiologischen Einheit gehören, isoliert wurden. *Sofern keine wissenschaftlichen (Literatur-) Belege vorgelegt werden können, wie z. B. eine Messung zum phylogenetischen Abstand des Isolates zum Impfstoffstamm, wird der reine Nachweis von abweichenden Genotypen zwischen einem Feld- und Impfstamm nicht als ausreichend erachtet, da die immunologische Relevanz der Unterschiede oftmals fraglich ist,*

Im Einzelfall können weitere außergewöhnliche Umstände vorliegen, die ggf. zu belegen und zu begründen sind.

Tierärztliche Verschreibung

Für die Herstellung von autogenen ITAMs muss immer eine tierärztliche Verschreibung gemäß Art. 105 der Verordnung (EU) 2019/6 vorliegen. Bei persönlicher Verabreichung durch den Tierarzt kann die Verschreibung gegenüber dem Tierhalter entfallen, es greifen aber die bestehenden Dokumentationspflichten zur Anwendung (Art. 105 Abs. 12 der Verordnung (EU) 2019/6). Das Erfordernis zur Verschreibung für die Herstellung besteht immer.

Bei Herstellung von Kombinationsimpfstoffen ist zu prüfen, ob zugelassene Monoimpfstoffe für die jeweiligen Erreger oder entsprechende Kombinationsimpfstoffe vorhanden sind. Dies ist anhand der Produktdatenbank der Union für Tierarzneimittel (Art. 55 Verordnung (EU) 2019/6) EU-weit zu prüfen (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/de>).

Die Prüfung der Verfügbarkeit ist durch den verschreibenden Tierarzt durchzuführen und zu dokumentieren (z. B. Abgleich mit zugelassenen Tierimpfstoffen, die auf den Webseiten von Zulassungsbehörden in der EU oder der Produktdatenbank der Union veröffentlicht sind, mit den erhobenen diagnostischen Befunden). Das Ergebnis der Prüfung sollte dem Hersteller mitgeteilt werden.

3. Welche Angaben muss die tierärztliche Verschreibung für die Herstellung enthalten?

Eine tierärztliche Verschreibung (entspricht hier einem Herstellungsauftrag) gemäß Art. 105 Abs. 5 der Verordnung (EU) 2019/6 enthält mindestens die folgenden Elemente:

- a) Identität des behandelten Tieres oder der behandelten Gruppe von Tieren,
- b) vollständiger Name und Kontaktangaben des Tiereigentümers oder -halters,
- c) Ausstellungsdatum,
- d) vollständiger Name und Kontaktangaben des Tierarztes, einschließlich gegebenenfalls seine berufsständische Identifikationsnummer,
- e) Unterschrift oder gleichwertige elektronische Identifikation des Tierarztes,
- f) Name des verschriebenen Arzneimittels und seiner Wirkstoffe,
- g) Darreichungsform und Stärke,
- h) verschriebene Menge oder Anzahl der Packungen und Packungsgröße,
- i) Dosierungsschema,
- j) bei der Lebensmittelgewinnung dienenden Tierarten: Wartezeit, auch wenn dieser Zeitraum gleich Null ist, und
- k) Warnhinweise, die für eine ordnungsgemäße Anwendung erforderlich sind, auch um gegebenenfalls die umsichtige Verwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen sicherzustellen.

Der Hersteller muss dem verschreibenden Tierarzt die Informationen für die Festlegung der Wartezeit sowie ggf. weitere Informationen übermitteln.

Gemäß Art. 105 Abs. 3 Verordnung (EU) 2019/6 kann eine tierärztliche Verschreibung erst nach einer klinischen Prüfung oder einer anderen angemessenen Prüfung des Gesundheitszustands des Tieres oder der Gruppe von Tieren durch einen Tierarzt ausgestellt werden.

4. Wann sind die Räume für die Herstellung von autogenen ITAM geeignet?

Nach Erwägungsgrund 70 der Verordnung (EU) 2019/6 in Verbindung mit Art. 2 Abs. 3 und Art. 94 sollten autogene ITAM nach den Grundsätzen der guten Herstellungspraxis hergestellt werden. Bis zum Erlass der entsprechenden GMP-Leitlinien gemäß der Verordnung (EU) 2019/6 sind die in diesem Papier festgelegten Mindestanforderungen einzuhalten.

Räume sind für die Herstellung von autogenen ITAM geeignet, wenn die zurzeit geltenden GMP-Anforderungen des EU-GMP-Leitfadens für zugelassene Tierarzneimittel freiwillig eingehalten werden oder mindestens die Einhaltung des Stands von Wissenschaft und Technik gemäß § 16 TierImpfStV gewährleistet ist.

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 auf Basis von Zell- oder Eikulturen 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 für parenteral zu

verabreichende autogene ITAM unter Reinraumbedingungen erfolgen (Werkbank RR A in kontrollierter Umgebung).

- Die Herstellung von nicht parenteral zu verabreichenden autogenen ITAM sollte in geeigneten, kontrollierten Räumen stattfinden und die offenen Arbeiten sollten unter einer Werkbank mit Produktschutz durchgeführt werden.
- 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 autogenen ITAM geeignet?

Nach Erwägungsgrund 70 in Verbindung mit Art. 2 Abs. 3 und Art. 94 der Verordnung (EU) 2019/6 sollen autogene ITAM nach den Grundsätzen der speziellen guten Herstellungspraxis hergestellt werden. Bis zum Erlass der entsprechenden GMP-Leitlinien gemäß der Verordnung (EU) 2019/6 sind die in diesem Papier festgelegten Mindestanforderungen einzuhalten.

- 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?

Nach Erwägungsgrund 70 in Verbindung mit Art. 2 Abs. 3 und Art. 94 der Verordnung (EU) 2019/6 sollen autogene ITAM nach den Grundsätzen der speziellen guten Herstellungspraxis hergestellt werden. Bis zum Erlass der entsprechenden GMP-Leitlinien gemäß der Verordnung (EU) 2019/6 sind die in diesem Papier festgelegten Mindestanforderungen einzuhalten.

Die Voraussetzungen gem. § 5 TierImpfStV sind einzuhalten.

- a) Die Aufgaben, Verantwortlichkeiten und Pflichten für Kontrollleitung, Herstellungsleitung und sachkundige Person sind schriftlich festzulegen.
- b) Es sind einschlägige Fortbildungen im Bereich der Impfstoffherstellung und -prüfung nachzuweisen und regelmäßig durch das Schlüsselpersonal zu besuchen.
- c) Es ist ein eindeutiges Organisationsschema mit eindeutiger Angabe der Aufgaben und Verantwortungsbereiche zu erstellen und zu genehmigen.
- d) 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.
- e) Es ist ein Hygieneplan festzulegen. Eine entsprechende Schulung muss jährlich wiederholt und dokumentiert werden. Die Einhaltung des Hygieneplanes ist zu dokumentieren.
- f) Die Arbeiten in den Herstellungsräumen sind insbesondere für sterile Impfstoffe unter aseptischen Bedingungen vorzunehmen.
- g) 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.
- h) Anforderungen an Schutzkleidung (Personenschutz) können auch den TRBA 100 oder 500 entnommen werden.

Wechsel der Kontrollleitung, Herstellungsleitung oder sachkundigen Person sind gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 1 TierImpfStV der zuständigen Überwachungsbehörde anzuzeigen.

7. Welche Anforderungen sind an das Qualitätssystem zu stellen?

Nach Erwägungsgrund 70 in Verbindung mit Art. 2 Abs. 3 und Art. 94 der Verordnung (EU) 2019/6 sollen autogene ITAM nach den Grundsätzen der speziellen guten Herstellungspraxis hergestellt werden. Bis zum Erlass der entsprechenden GMP-Leitlinien gemäß der Verordnung (EU) 2019/6 sind die in diesem Papier festgelegten Mindestanforderungen einzuhalten.

- 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 autogener ITAM 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?

Nach Erwägungsgrund 70 in Verbindung mit Art. 2 Abs. 3 und Art. 94 der Verordnung (EU) 2019/6 sollen autogene ITAM nach den Grundsätzen der speziellen guten Herstellungspraxis hergestellt werden. Bis zum Erlass der entsprechenden GMP-Leitlinien gemäß der Verordnung (EU) 2019/6 sind die in diesem Papier festgelegten Mindestanforderungen einzuhalten.

- 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 autogenen ITAM aufzulisten, die einzuhaltenden Rückstandshöchstmengen gem. Verordnung (EU) 37/2010 und Ph. Eur. sind zu dokumentieren.

9. Welche Anforderungen gelten für die Produktion?

Bis zum Erlass spezieller GMP-Leitlinien für die Herstellung von autogenen ITAM gemäß Verordnung (EU) 2019/6 gelten die nationalen Regelungen weiter gemäß der Übergangsregelung in Art. 159 i. V. m. Art. 94 Verordnung (EU) 2019/6.

- a) Eine Herstellung darf nur nach Vorlage der entsprechenden tierärztlichen Verschreibung erfolgen (vgl. Art. 105 i. V. m. Art. 106 Abs. 5 Verordnung (EU) 2019/6).
- b) Eine Kreuzkontamination, eine Gesundheitsgefahr oder eine Gefahr für die Durchführung tierseuchenrechtlicher Maßnahmen sind nach dem Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse auszuschließen (§ 8 Abs. 2 TierImpfStV).
- c) Ausgangsstoffe für autogene ITAM (außer Erregern für autogene ITAM) 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).
- d) 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).
- e) 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).
- f) 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.
- g) Für jedes Kulturmedium muss die Zusammensetzung nach Art und Menge angegeben werden.
- h) Für die Identität zur Verwendung als nicht virologisches Saatmaterial sind die Erreger mindestens kulturell, biochemisch und mikroskopisch zu untersuchen. Die Erreger für autogene ITAM müssen rein sein, d.h. nur die isolierten Erreger und keine Mischkulturen enthalten.
- i) Für den Identitätsnachweis eines virologischen Saatmaterials ist ein geeignetes Kulturverfahren i. V. m. den notwendigen Folgeuntersuchungen durchzuführen.
- j) Die wiederholte Verwendung eines Isolates muss veterinärmedizinisch begründet sein.

- k) 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.
- l) Antibiotika dürfen nicht als Konservierungsmittel zugesetzt werden.
- m) Medien- und Nährmedienherstellung muss ebenfalls unter möglichst geringer mikrobieller Belastung erfolgen. Die gebrauchsfertigen Medien müssen steril sein.
- n) Bei der Herstellung von autogenen ITAM hat der Herstellungsleiter sicherzustellen, dass nur solche Standardverfahren angewendet werden, die hinreichend in der Fachliteratur beschrieben sind (§ 8 Abs. 4 TierImpfStV).
- o) 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 autogener ITAM kann für mehrere in gleicher Weise zubereitete Mittel gemeinsam durchgeführt werden (§ 8 Abs. 5 TierImpfStV).
- p) 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 autogene ITAM zu kennzeichnen?

Die Kennzeichnungsvorschriften der Verordnung (EU) 2019/6 gelten nicht für autogene ITAM. Falls die speziellen GMP-Leitlinien für autogene ITAM keine Kennzeichnungselemente vorschreiben, müssen entsprechende nationale Vorgaben festgelegt werden. Insofern gelten vorläufig die bestehenden Vorschriften weiter:

- 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 autogenen ITAM zu beachten (Qualitätskontrolle)?

Nach Erwägungsgrund 70 in Verbindung mit Art. 2 Abs. 3 und Art. 94 der Verordnung (EU) 2019/6 sollen autogene ITAM nach den Grundsätzen der speziellen guten Herstellungspraxis hergestellt werden. Bis zum Erlass der entsprechenden GMP-Leitlinien gemäß der Verordnung (EU) 2019/6 sind die in diesem Papier festgelegten Mindestanforderungen einzuhalten.

- 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 autogenen

ITAM nach dem Stand von Wissenschaft und Technik vorgesehen ist. Die Identität der Proben ist zu sichern.

- b) Für autogene ITAM 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):
- Prüfung auf Identität
 - Prüfung auf Reinheit
 - Keimzahlbestimmung (die Prüfung auf den Keimzahlgehalt sollte durchgeführt werden, weil die Keimzahl pro Impfdosis angegeben wird)
 - Bestimmung des Virusgehaltes (Titration)
- d) Kontrollen am Fertigerzeugnis; der Fertigimpfstoff muss vor der Anwendung im Tier folgenden Prüfungen unterzogen werden:
- Viskosität bei Impfstoffen mit öligem Adjuvans
 - pH-Wert
 - Inaktivierung; die vollständige Inaktivierung ist mit Hilfe eines validierten Tests nachzuweisen (dieser Test kann auch am Bulk nach Inaktivierung durchgeführt werden).
 - Freies Formaldehyd (Ph. Eur. 2.4.18)
 - ggf. Phenol (Ph. Eur. 2.5.15)
 - 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 autogene ITAM verwendet werden?

Nach Erwägungsgrund 70 in Verbindung mit Art. 2 Abs. 3 und Art. 94 der Verordnung (EU) 2019/6 sollen autogene ITAM nach den Grundsätzen einer speziellen guten Herstellungspraxis hergestellt werden. Bis zum Erlass der entsprechenden GMP-Leitlinien gemäß der Verordnung (EU) 2019/6 sind die in diesem Papier festgelegten Mindestanforderungen einzuhalten.

Untersuchungen zur Stabilität des Fertigerzeugnisses können bei autogenen ITAM 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 von Erregern dürfen in einem Impfstoff kombiniert werden?

Es dürfen nur Impfstoffe hergestellt und verwendet werden, deren Antigene aus Proben, die von Einzeltieren oder mehreren Tieren einer epidemiologischen Einheit gewonnen wurden, stammen und für den Einsatz im entsprechenden Bestand oder in Beständen mit gesicherter epidemiologischer Verbindung gedacht sind. Jeder Erreger muss zu Produktionsbeginn als Reinkultur/Isolat vorliegen. Virushaltige autogene ITAM sollten bevorzugt monovalent hergestellt werden. Autogene ITAM gegen Influenza sollten ausschließlich monovalent hergestellt werden. Auf die Notwendigkeit der Beachtung geltender tierseuchenrechtlicher Bestimmungen wird hingewiesen.

Mischungen einzelner bestandsspezifischer Präparationen 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?

Nach Erwägungsgrund 70 in Verbindung mit Art. 2 Abs. 3 und Art. 94 der Verordnung (EU) 2019/6 sollen autogene ITAM nach den Grundsätzen der speziellen guten Herstellungspraxis hergestellt werden. Bis zum Erlass der entsprechenden GMP-Leitlinien gemäß der Verordnung (EU) 2019/6 sind die in diesem Papier festgelegten Mindestanforderungen einzuhalten.

- a) Es müssen schriftliche Verfahrensanweisungen für die Rücknahme von beanstandeten autogenen ITAM 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?

Gemäß Art. 105 Abs. 9 Verordnung (EU) 2019/6 erfolgt die Abgabe in Übereinstimmung mit dem geltenden nationalen Recht. Die gesetzlichen Vorgaben sind einzuhalten. Siehe § 37, 40, 42 TierImpfStV

Zusätzlich ist der Betrieb einer tierärztlichen Hausapotheke für den Bezug von autogenen ITAM nachzuweisen. Autogene ITAM sind beim Tierarzt in einer TÄHA zu lagern.

Entsprechend den Regelungen des § 12 Abs. 3 des TierGesG dürfen autogene ITAM für die Anwendung im jeweiligen Tierbestand nur von Herstellern abgegeben werden, die über eine Erlaubnis nach § 12 Abs. 2 TierGesG verfügen. Die Vorschriften über eine Herstellungserlaubnis gemäß Verordnung (EU) 2019/6 gelten für autogene ITAM nicht.

Die Anwendung in Deutschland von in EU-Mitgliedstaaten oder Staaten des EWR hergestellten autogenen ITAM mit Erregern, die in hiesigen Beständen isoliert wurden, ist grundsätzlich zulässig.

Bis zum Erlass der GMP-Leitlinien für autogene ITAM gelten die Bestimmungen der Verordnung (EU) 2019/6 zur GMP-Zertifizierung nicht. Insofern besteht vorübergehend keine Basis für eine freie Handelbarkeit von ausländischen autogenen ITAM, weil die Hersteller autogener ITAM im Ausland nicht den hiesigen Rechtsvorschriften (TierImpfStV) unterliegen und nicht entsprechend überwacht werden. Werden autogene ITAM nachweislich entsprechend den bestehenden, harmonisierten Anforderungen (EU-GMP-Leitfaden) 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 autogene ITAM ausgegangen werden kann.

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

Gemäß Art. 120 Abs. 3 der Verordnung (EU) 2019/6 ist Werbung für autogene ITAM verboten.

16. Wer hat die Pflichten des Großhändlers zu beachten?

Gemäß Art. 105 Abs. 9 Verordnung (EU) 2019/6 erfolgt die Abgabe in Übereinstimmung mit dem geltenden nationalen Recht. Die Vorgaben für den Großhandelsvertrieb der Verordnung (EU) 2019/6 gelten für autogene ITAM nicht. Daher gilt weiterhin: 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.

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

Abkürzungsverzeichnis

Autogene ITAM	Autogene immunologische Tierarzneimittel
F-A-Papier	Frage-Antwort-Papier
ITAM	Immunologische Tierarzneimittel
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch (European Pharmacopoeia)
TÄHA	Tierärztliche Hausapotheke
TierGesG	Tiergesundheitsgesetz
TierImpfStV	Tierimpfstoff-Verordnung

Literaturverzeichnis

1. Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG in der geltenden Fassung
2. Verordnung (EU) 2016/429 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. März 2016 zu Tierseuchen und zur Änderung und Aufhebung einiger Rechtsakte im Bereich der Tiergesundheit („Tiergesundheitsrecht“) in der geltenden Fassung
3. Durchführungsverordnung (EU) 2021/1248 der Kommission vom 29.07.2021 über Maßnahmen zur guten Vertriebspraxis für Tierarzneimittel gemäß der VO (EU) 2019/6 in der geltenden Fassung
4. Gesetz zur Vorbeugung vor und Bekämpfung von Tierseuchen (Tiergesundheitsgesetz - TierGesG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 21.11.2018 (BGBl. I S. 1938) in der geltenden Fassung
5. Gesetz über den Verkehr mit Tierarzneimitteln und zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Tierarzneimittel (Tierarzneimittelgesetz - TAMG) vom 27.09.2021 (BGBl. I S. 4530) in der geltenden Fassung
6. Verordnung über Sera, Impfstoffe, und Antigene nach dem Tiergesundheitsgesetz (Tierimpfstoff-Verordnung) vom 24.10.2006 (BGBl. I S. 2355) in der geltenden Fassung
7. Ausführungshinweise zur Verordnung über Sera, Impfstoffe und Antigene nach dem Tierseuchengesetz (Tierimpfstoff-Verordnung) vom 24.10.2006 (BGBl. I S. 2355)
8. Consideration of Alternative Licensing Procedures for Vaccines for Minor Species, Minor Indications and Autogenous/Autologous Products. Editor: C. Jungbäck, Developments in Biologicals, 2004.
9. 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 in der geltenden Fassung
10. 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 in der geltenden Fassung.