

## ENTSCHEIDUNG DES RATES

vom 11. Dezember 1991

über die Bildung gemeinschaftlicher MKS-Impfstoffreserven

(91/666/EWG)

DER RAT DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft,

gestützt auf die Richtlinie 85/511/EWG des Rates vom 18. November 1985 zur Einführung von Maßnahmen der Gemeinschaft zur Bekämpfung der Maul- und Klauenseuche<sup>(1)</sup>, geändert durch die Richtlinie 90/423/EWG<sup>(2)</sup>, insbesondere auf Artikel 14,

auf Vorschlag der Kommission,

in Erwägung nachstehender Gründe:

Zum 1. Januar 1992 müssen alle Mitgliedstaaten die routinemäßige Impfung gegen die Maul- und Klauenseuche in ihrem Hoheitsgebiet einstellen.

Da sich seuchenempfängliche Tierarten in einigen Teilen der Gemeinschaft jedoch besonders stark konzentrieren, ist es notwendig, für ein räumlich abgegrenztes Gebiet die Möglichkeit einer Notimpfung vorzusehen, falls die Bestandskeulung als solche zur Ausrottung des Seuchenvirus nicht ausreicht.

Aus Beständen an inaktiviertem Antigenkonzentrat, das im Notfall schnell zu Impfstoff verarbeitet werden kann, sollten gemeinschaftliche MKS-Impfstoffreserven gebildet werden.

Das Antigen sollte an vier verschiedenen Orten gelagert werden. Darüber hinaus sind Einrichtungen für das Formulieren, Abfüllen und Verteilen vorzusehen.

Es sind Kriterien für die Bereitstellung und Lagerung des Antigens und seine Verarbeitung zu Impfstoff festzulegen.

Die für die Unterhaltung der Antigenreserve zuständigen nationalen Institute sollten mit dem gemeinschaftlichen Koordinierungsinstitut für MKS-Impfstoffe, das mit der Entscheidung 91/665/EWG<sup>(3)</sup> benannt worden ist, zusammenarbeiten, damit Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Haltbarkeit des Antigens und der daraus hergestellten Impfstoffe sowie risikogerechte Mengen und Subtypen gewährleistet sind, und zwar insbesondere auf der Grundlage von Informationen des Bezugslabors, das mit der Entscheidung 89/531/EWG<sup>(4)</sup> benannt worden ist.

Nach Artikel 14 der Entscheidung 90/424/EWG des Rates vom 26. Juni 1990 über bestimmte Ausgaben im Veterinär-

bereich<sup>(5)</sup>, geändert durch die Entscheidung 91/133/EWG<sup>(6)</sup>, kann für die Bildung einer gemeinschaftlichen Reserve eine gemeinschaftliche Beihilfe gewährt werden —

HAT FOLGENDE ENTSCHEIDUNG ERLASSEN:

### Artikel 1

Die Bildung gemeinschaftlicher MKS-Impfstoffreserven beinhaltet

- die Bereitstellung von inaktiviertem Antigenkonzentrat durch von den Mitgliedstaaten benannte Einrichtungen;
- die Lagerung dieses Antigens in Reserven;
- die Garantie des Formulierens, Abfüllens und raschen Verteilens durch die von den Mitgliedstaaten benannten Einrichtungen.

### Artikel 2

Im Sinne dieser Entscheidung sind:

1. Antigenbanken: geeignete Räume, die für die Lagerung gemeinschaftlicher Reserven von inaktiviertem Antigenkonzentrat zur Herstellung von MKS-Impfstoff bestimmt sind;
2. gemeinschaftliches Koordinierungsinstitut: das durch die Entscheidung 91/665/EWG bestimmte Institut.

### Artikel 3 •

(1) Antigenbanken werden gebildet:

- im Institute for Animal Health, Pirbright (Vereinigtes Königreich),
- im Laboratoire de pathologie bovine du centre national d'études vétérinaires et alimentaires, Lyon (Frankreich),
- bei Bayer AG, Köln (Deutschland),
- beim Istituto Zooprofilattico Sperimentale di Brescia (Italien).

(2) Die in Antigenbanken einzulagernden Antigenmengen und -subtypen sind in Anhang I aufgeführt.

<sup>(5)</sup> ABl. Nr. L 224 vom 18. 8. 1990, S. 19.

<sup>(6)</sup> ABl. Nr. L 66 vom 13. 3. 1991, S. 18.

<sup>(1)</sup> ABl. Nr. L 315 vom 26. 11. 1985, S. 11.

<sup>(2)</sup> ABl. Nr. L 224 vom 18. 8. 1990, S. 13.

<sup>(3)</sup> Siehe Seite 19 dieses Amtsblatts.

<sup>(4)</sup> ABl. Nr. L 279 vom 28. 9. 1989, S. 32.

(3) Das Antigen ist so auf die Antigenbanken aufzuteilen, daß für den Fall technischer Probleme und einer damit einhergehenden Verschlechterung des Antigens in einer der Antigenbanken stets in den anderen Antigenbanken genügend Antigen für die Impfstoffherstellung verfügbar ist.

#### Artikel 4

Die Antigenbanken haben folgende Aufgaben:

- a) Haltung der gemeinschaftlichen Reserven an inaktiviertem MKS-Antigenkonzentrat unter Bedingungen, die seine Eignung zur Herstellung eines unbedenklichen und wirksamen Impfstoffes zur Notimpfung gegen die Maul- und Klauenseuche gewährleisten, einschließlich sachgerechter Buchführung über die Lagerverhältnisse;
- b) Verbindung zum gemeinschaftlichen Koordinierungsinstitut,
  - i) um eingehende Antigenpartien auf Haltbarkeit, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu prüfen;
  - ii) um Partien gelagerten Antigens in regelmäßigen Zeitabständen, die gemäß dem Verfahren des Artikels 10 nach Stellungnahme des Wissenschaftlichen Veterinärausschusses festzulegen sind, auf Haltbarkeit, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu prüfen;
  - iii) um über die Ersetzung von Antigenen zu entscheiden, wenn sich anhand von Tests unbefriedigende Wirksamkeit nachweisen läßt;
- c) auf Antrag der Kommission oder eines Mitgliedstaats Lieferung von inaktiviertem Antigenkonzentrat an die für die Formulierung, das Abfüllen und Verteilen des Impfstoffes benannten Einrichtungen zur Verwendung in einem Mitgliedstaat oder dem Drittland, in dem der Impfstoff verwendet werden soll, unter den in Artikel 13 Absatz 3 Unterabsätze 2 und 3 der Richtlinie 85/511/EWG vorgesehenen Bedingungen;

#### Artikel 5

(1) Die Einrichtungen, die die Antigenmengen und -subtypen gemäß Anhang I bereitstellen und — unbeschadet des Artikels 13 der Richtlinie 85/511/EWG — die Einrichtungen, die das Formulieren, Herstellen, Abfüllen und Verteilen des aus dem Antigen hergestellten MKS-Impfstoffs vornehmen, werden nach dem Verfahren des Artikels 10 bestimmt.

(2) Im Hinblick auf Absatz 1 führt die Kommission eine Ausschreibung durch und berücksichtigt hierbei folgende Kriterien:

- a) die technischen Anforderungen für die Bereitstellung von Antigen gemäß Anhang II;
- b) die Bereitstellung und Lieferung der angegebenen Menge an die Antigenbank in einer Form, die für die langfristige Lagerung über Flüssigstickstoff oder für andere gemäß dem Verfahren des Artikels 10 nach Stellungnahme des Wissenschaftlichen Veterinärausschusses als bewährt

anerkannte Lagermethoden mit Haltbarkeitsäquivalenz geeignet ist, einschließlich gesonderter Replikate für Routineuntersuchungen;

- c) die Garantie, daß jedes bereitgestellte Antigen den in der europäischen Pharmakopöe für den Impfstoff festgelegten Anforderungen an Unbedenklichkeit und Haltbarkeit entspricht, sowie für die erforderliche Wirksamkeit (6 PD 50/Dosis), die impfstoffspezifisch getestet sein muß;
- d) die Reagenzien und Materialien für die Impfstoffherstellung;
- e) die Garantie, daß der gelieferte Impfstoff der europäischen Pharmakopöe in vollem Umfang entspricht;
- f) die termingerechte und feste Lieferfristen einhaltende Bereitstellung des Impfstoffes in Flaschen einer angemessenen Größe, etikettiert in der oder den Sprache(n) des Landes, in dem der Impfstoff verwendet wird;
- g) die Einhaltung der „Mindestanforderungen für Laboratorien, die in vitro und in vivo mit MKS-Viren arbeiten“ (Europäische Kommission für die Bekämpfung der Maul- und Klauenseuche — FAO, 26. Tagung, Rom, im April 1985) durch die das Antigen bereitstellende Einrichtung, erforderlichenfalls auf der Grundlage eines nach dem Verfahren des Artikels 10 erstellten Sachverständigenberichts;
- h) die für die Bereitstellung des Antigens und/oder die Dienstleistung veranschlagten Kosten.

#### Artikel 6

Die Antigenbanken, die das Antigen bereitstellenden Einrichtungen und die Einrichtungen, die den Impfstoff formulieren und abfüllen, operieren unter strengsten Hygiene- und Sicherheitsbedingungen entsprechend den in Europa allgemein anerkannten Standards für ordnungsgemäße Herstellung; die Einhaltung dieser Standards wird vom gemeinschaftlichen Koordinierungsinstitut überwacht.

#### Artikel 7

Nach dem Verfahren des Artikels 10 werden die Durchführungsbestimmungen zu dieser Entscheidung festgelegt, und zwar insbesondere

- die Aufteilung der Antigenreserven auf die Antigenbanken,
- die allgemeinen Modalitäten für die Ersetzung der Antigenreserven,
- die Regeln für den Fall eines Rückgriffs auf die Entscheidung 90/424/EWG mit dem Ziel, Drittländern Impfstoff, der aus dem nach dem zweiten Gedankenstrich zu rekonstituierenden Antigen gewonnen wird, bereitzustellen,
- etwaige Abweichungen von dem in Artikel 5 Absatz 2 Buchstabe c) für neue Impfstoffe vorgesehenen Wert von 6 PD 50/Dosis nach Einholung der Stellungnahme des Ständigen Veterinärausschusses.

*Artikel 8*

In Zusammenarbeit mit den zuständigen Behörden der einzelnen Mitgliedstaaten können tierärztliche Sachverständige der Kommission im Rahmen von Kontrollen vor Ort prüfen, ob die Institute und Antigenbanken die Vorschriften dieser Entscheidung einhalten.

Die Kommission teilt den Mitgliedstaaten das Ergebnis dieser Kontrollen mit.

Der Mitgliedstaat, in dessen Hoheitsgebiet die Kontrollen durchgeführt werden, unterstützt die Sachverständigen bei der Wahrnehmung ihrer Aufgabe in jeder erdenklichen Weise.

Die allgemeinen Durchführungsvorschriften zu diesem Artikel werden nach dem Verfahren des Artikels 10 erlassen.

*Artikel 9*

Die Anhänge I und II können nach dem Verfahren des Artikels 10 ergänzt oder geändert werden.

*Artikel 10*

(1) Wird auf das Verfahren dieses Artikels Bezug genommen, so befaßt der Vorsitzende des mit dem Beschluß 68/361/EWG<sup>(1)</sup> eingesetzten Ständigen Veterinärausschusses (im folgenden „Ausschuß“ genannt) diesen Ausschuß unverzüglich von sich aus oder auf Antrag des Vertreters eines Mitgliedstaats.

(2) Der Vertreter der Kommission unterbreitet dem Ausschuß einen Entwurf der zu treffenden Maßnahmen. Der Ausschuß gibt seine Stellungnahme zu diesem Entwurf innerhalb einer Frist ab, die der Vorsitzende unter Berücksichtigung der Dringlichkeit der betreffenden Frage festsetzen kann. Die Stellungnahme wird mit der Mehrheit abgegeben, die in Artikel 148 Absatz 2 des Vertrages für die

Annahme der vom Rat auf Vorschlag der Kommission zu fassenden Beschlüsse vorgesehen ist. Bei der Abstimmung im Ausschuß werden die Stimmen der Vertreter der Mitgliedstaaten gemäß dem vorgenannten Artikel gewogen. Der Vorsitzende nimmt an der Abstimmung nicht teil.

(3) Die Kommission erläßt die beabsichtigten Maßnahmen, wenn sie mit der Stellungnahme des Ausschusses übereinstimmen.

(4) Stimmen die beabsichtigten Maßnahmen mit der Stellungnahme des Ausschusses nicht überein oder liegt keine Stellungnahme vor, so unterbreitet die Kommission dem Rat unverzüglich einen Vorschlag für die zu treffenden Maßnahmen. Der Rat beschließt mit qualifizierter Mehrheit.

Hat der Rat innerhalb von fünfzehn Tagen nach seiner Befassung keinen Beschluß gefaßt, so werden die vorgeschlagenen Maßnahmen von der Kommission erlassen, es sei denn, der Rat hat sich mit einfacher Mehrheit gegen diese Maßnahmen ausgesprochen.

*Artikel 11*

Vor dem 1. Januar 1995 überprüft der Rat diese Entscheidung und beschließt auf Vorschlag der Kommission mit qualifizierter Mehrheit.

*Artikel 12*

Diese Entscheidung ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Geschehen zu Brüssel am 11. Dezember 1991.

*Im Namen des Rates*

*Der Präsident*

P. BUKMAN

<sup>(1)</sup> ABl. Nr. L 255 vom 18. 10. 1968, S. 23.

## ANHANG I

**Mengen und Subtypen der in den Antigenbanken einzulagernden Antigenreserven**

Wirksame, im Test bewährte Vakzinstämmen:

- O<sub>1</sub> Europäischer Stamm
- O<sub>2</sub> Nahost-Stamm
- A<sub>5</sub> Europäischer Stamm
- A<sub>24</sub> Südamerikanischer Stamm
- A Nahost-Stamm
- C<sub>1</sub> Europäischer Stamm
- ASIA<sub>1</sub>
- SAT<sub>2</sub>
- SAT<sub>1</sub>

In dieses Verzeichnis sollte ein neuer Stamm des Typs A, z. B. A/87 Argentina, aufgenommen werden.

Die vorgenannten Stämme sind in ausreichenden Mengen, d. h. mindestens 5 Millionen Dosen je Subtyp, vorrätig zu halten. Beim Test am Rind gemäß der Europäischen Pharmakopöe sollte jede Dosis nachweislich eine Potenz von 6 PD<sub>50</sub> aufweisen.

## ANHANG II

**Technische Anforderungen für die Bereitstellung von inaktiviertem monovalentem MKS-Virusantigenkonzentrat und die Impfstoff-Formulierung**

1. In der Lage sein, konzentriertes inaktiviertes Antigen, das zur Lagerung über Flüssigstickstoff oder für eine andere Lagerungstechnik mit Haltbarkeitsäquivalenz geeignet ist, bereitzustellen.
2. In der Lage sein, Antigen eines jeden Subtyps nach Anhang I bereitzustellen. Das Antigen muß darüber hinaus für die Bereitung von Ölemulsionsvakzinen für Schweine geeignet sein; in diesem Fall muß ein Sechstel der Dosis im Rahmen von Schutztests durch intrapodale Infektion mit 1 000 ID<sub>50</sub> nachweislich mindestens fünf von zehn Schweinen immunisieren.
3. Der Hersteller liefert vollständige Informationen über von ihm ausgeführte Tests von Saatvirus, Zellen und sonstigen bei der Herstellung verwendeten Materialien.

Stichproben jeder viralen Ausgangskultur sind dem gemeinschaftlichen Koordinierungsinstitut zur Bestätigung von Identität und Reinheit vorzulegen.

Stichproben von Zellen, die zur Virusproduktion verwendet werden, sind dem gemeinschaftlichen Koordinierungsinstitut ebenfalls vorzulegen.

4. Herstellung und Qualität des Antigens müssen den in Europa allgemein anerkannten Standards für ordnungsgemäße Herstellung genügen.

Die aus dem Antigen herzustellenden Impfstoffe müssen den Anforderungen der Europäischen Pharmakopöe genügen. Darüber hinaus gelten folgende Anforderungen:

- a) Das Antigen ist vor seiner Konzentration mit einem Inaktivans erster Ordnung zu inaktivieren. Bei jeder Antigenpartie muß der Hersteller die Inaktivierungsschritte genau befolgen und dokumentieren. Die Inaktivierung muß gewährleisten, daß die Infektiosität der gesamten Partie beseitigt wird und die Sicherheitsmarge (auf Grundlage der Extrapolation) bei 3 log 10 liegt.

- b) Die Mischung aus Viruspräparat/Inaktivans muß nach Ablauf der halben Inaktivierungszeit so in ein zweites steriles Gefäß übertragen worden sein, daß jegliche Rekontamination vermieden wird. Ein anderes, gleichwertiges Verfahren wäre jedoch akzeptabel.
  - c) Die der Inaktivierung nachgeschaltete Bearbeitung des Antigens muß in einem nicht kontaminierten (MKSV-freien) Umfeld erfolgen. Die Polyethylenglykol-(PEG)-Präzipitation, die Polyethylenoxid-(PEO)-Präzipitation, die Ultrafiltration sowie eine Kombination dieser Verfahren sind anerkannte Methoden für die Konzentration inaktivierten Antigens.
  - d) Bevor und während Unschädlichkeitstests durchgeführt werden, ist das inaktivierte Antigen in einem hermetisch abgeschlossenen Gefäß in einem Quarantänebereich außerhalb des abgegrenzten (Sicherheits-) Bereichs zu lagern.
  - e) Das Konzentrat aus inaktiviertem Antigen sollte ein 100mal geringeres Volumen besitzen als das für die Formulierung von konventionellen Impfstoffen. Die Anzahl Impfdosen je Volumeneinheit konzentrierten Materials ist vom Hersteller anzugeben.
  - f) Der Hauptteil des inaktivierten Antigens ist — unterteilt in zwischen Hersteller und gemeinschaftlichem Koordinierungsinstitut zu vereinbarenden Mengen — in Gefäßen zu liefern, die zur Lagerung über Flüssigstickstoff geeignet sind.  
Nach Absprache mit und unter Überwachung des gemeinschaftlichen Koordinierungsinstituts liefert der Hersteller darüber hinaus 20 repräsentative Proben mit jeweils mindestens 1 mg konzentriertem 146S Antigen für periodische in vitro- und in vivo-Tests.
  - g) Der Hersteller liefert alle wesentlichen Informationen über das Antigen und die entsprechende Impfstoff-Formulierung, die vom gemeinschaftlichen Koordinierungsinstitut zu prüfen sind.
5. a) Nach Eingang prüft das gemeinschaftliche Koordinierungsinstitut nach dem in der Europäischen Pharmakopöe festgelegten Verfahren für den Impfstoff jede Partie inaktivierten Antigenkonzentrats in vitro und an Rindern auf mögliche Restinfektiosität.
- b) Die Potenz der aus dem Antigenkonzentrat hergestellten Impfstoffe wird vom gemeinschaftlichen Koordinierungsinstitut getestet. Impfstoffe werden nach den Herstellerspezifikationen formuliert. Impfstoffe für Schweine werden als Ölemulsionen formuliert. Für Rinder können Aluminiumhydroxid-, Saponin- oder Öladjuvans-Impfstoffe verwendet werden. Partien, die unmittelbar nach ihrer Rekonstitution im Anschluß an ihre Lagerung in der Bank zu unbefriedigenden Testergebnissen führen, werden zurückgewiesen und zu Lasten des Herstellers ersetzt. Die Kosten für das Testen der Ersatzpartie werden vom Hersteller getragen.
  - c) Die Komponenten des Antigenkonzentrats dürfen die Bereitung und Haltbarkeit der Ölemulsionsimpfstoffe nicht beeinträchtigen.
6. Das Antigen in der vom Hersteller gelieferten Form sollte eine voraussichtliche Haltbarkeitsdauer von mindestens fünf Jahren haben.
7. a) Konzentration und Qualität der Impfstoffbestandteile werden mit dem gemeinschaftlichen Koordinierungsinstitut vereinbart.
- b) Der Hersteller macht Angaben über die voraussichtliche Haltbarkeit des Erzeugnisses nach der Impfstoff-Formulierung. Die Haltbarkeitsdauer sollte mindestens vier Monate betragen.
8. Impfstoffe, bei denen das Haltbarkeitsdatum überschritten ist, dürfen nicht verwendet werden; das Haltbarkeitsdatum kann vom gemeinschaftlichen Koordinierungsinstitut überprüft und gegebenenfalls geändert werden.
9. Formulerte Impfstoffe sind nach Angaben der Europäischen Pharmakopöe kühl aufzubewahren. Es ist dafür Sorge zu tragen, daß während der Verteilung bis zur Verabreichung die richtige Temperatur eingehalten wird.
-