

## **Bilag I**

**Liste med navne, lægemiddelform, styrke at det veterinære lægemiddel, dyreart, indgivelsesvej, ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne**

| <b>EU/EØS<br/>medlemsstat</b> | <b>Ansøger / markedsføringstilladelsens<br/>indehaver</b>                   | <b>Navn</b>                                                                   | <b>Styrke</b>                                                                                                                                                                                                    | <b>Lægemiddelform</b>     | <b>Dyreart</b> | <b>Indgivelsesvej</b> |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|-----------------------|
| Belgien                       | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien | CattleMarker<br>IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for<br>cattle | Hver 2 ml dosis<br>indeholder:<br>Inaktiveret gE bovin<br>herpesvirus type 1<br>(BoHV-1), Difivac<br>stamme, for at<br>inducere en geometrisk<br>gennemsnitlig<br>seroneutraliserende<br>titer $\geq 5.5 \log_2$ | Emulsion til<br>injektion | Kvæg           | Subkutan brug         |
| Bulgarien                     | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien | CattleMarker<br>IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for<br>cattle | Hver 2 ml dosis<br>indeholder:<br>Inaktiveret gE bovin<br>herpesvirus type 1<br>(BoHV-1), Difivac<br>stamme, for at<br>inducere en geometrisk<br>gennemsnitlig<br>seroneutraliserende<br>titer $\geq 5.5 \log_2$ | Emulsion til<br>injektion | Kvæg           | Subkutan brug         |
| Kroatien                      | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien | CattleMarker<br>IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for<br>cattle | Hver 2 ml dosis<br>indeholder:<br>Inaktiveret gE bovin<br>herpesvirus type 1<br>(BoHV-1), Difivac<br>stamme, for at<br>inducere en geometrisk<br>gennemsnitlig<br>seroneutraliserende<br>titer $\geq 5.5 \log_2$ | Emulsion til<br>injektion | Kvæg           | Subkutan brug         |

| <b>EU/EØS<br/>medlemsstat</b> | <b>Ansøger / markedsføringstilladelsens<br/>indehaver</b>                   | <b>Navn</b>                                                                   | <b>Styrke</b>                                                                                                                                                                                                    | <b>Lægemiddelform</b>     | <b>Dyreart</b> | <b>Indgivelsesvej</b> |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|-----------------------|
| Frankrig                      | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien | CattleMarker<br>IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for<br>cattle | Hver 2 ml dosis<br>indeholder:<br>Inaktiveret gE bovin<br>herpesvirus type 1<br>(BoHV-1), Difivac<br>stamme, for at<br>inducere en geometrisk<br>gennemsnitlig<br>seroneutraliserende<br>titer $\geq 5.5 \log_2$ | Emulsion til<br>injektion | Kvæg           | Subkutan brug         |
| Tyskland                      | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien | CattleMarker<br>IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for<br>cattle | Hver 2 ml dosis<br>indeholder:<br>Inaktiveret gE bovin<br>herpesvirus type 1<br>(BoHV-1), Difivac<br>stamme, for at<br>inducere en geometrisk<br>gennemsnitlig<br>seroneutraliserende<br>titer $\geq 5.5 \log_2$ | Emulsion til<br>injektion | Kvæg           | Subkutan brug         |
| Irland                        | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien | CattleMarker<br>IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for<br>cattle | Hver 2 ml dosis<br>indeholder:<br>Inaktiveret gE bovin<br>herpesvirus type 1<br>(BoHV-1), Difivac<br>stamme, for at<br>inducere en geometrisk<br>gennemsnitlig<br>seroneutraliserende<br>titer $\geq 5.5 \log_2$ | Emulsion til<br>injektion | Kvæg           | Subkutan brug         |

| <b>EU/EØS<br/>medlemsstat</b> | <b>Ansøger / markedsføringstilladelsens<br/>indehaver</b>                   | <b>Navn</b>                                                                   | <b>Styrke</b>                                                                                                                                                                                                    | <b>Lægemiddelform</b>     | <b>Dyreart</b> | <b>Indgivelsesvej</b> |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|-----------------------|
| Italien                       | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien | CattleMarker<br>IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for<br>cattle | Hver 2 ml dosis<br>indeholder:<br>Inaktiveret gE bovin<br>herpesvirus type 1<br>(BoHV-1), Difivac<br>stamme, for at<br>inducere en geometrisk<br>gennemsnitlig<br>seroneutraliserende<br>titer $\geq 5.5 \log_2$ | Emulsion til<br>injektion | Kvæg           | Subkutan brug         |
| Holland                       | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien | CattleMarker<br>IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for<br>cattle | Hver 2 ml dosis<br>indeholder:<br>Inaktiveret gE bovin<br>herpesvirus type 1<br>(BoHV-1), Difivac<br>stamme, for at<br>inducere en geometrisk<br>gennemsnitlig<br>seroneutraliserende<br>titer $\geq 5.5 \log_2$ | Emulsion til<br>injektion | Kvæg           | Subkutan brug         |
| Polen                         | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien | CattleMarker<br>IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for<br>cattle | Hver 2 ml dosis<br>indeholder:<br>Inaktiveret gE bovin<br>herpesvirus type 1<br>(BoHV-1), Difivac<br>stamme, for at<br>inducere en geometrisk<br>gennemsnitlig<br>seroneutraliserende<br>titer $\geq 5.5 \log_2$ | Emulsion til<br>injektion | Kvæg           | Subkutan brug         |

| <b>EU/EØS<br/>medlemsstat</b> | <b>Ansøger / markedsføringstilladelsens<br/>indehaver</b>                   | <b>Navn</b>                                                                   | <b>Styrke</b>                                                                                                                                                                                                    | <b>Lægemiddelform</b>     | <b>Dyreart</b> | <b>Indgivelsesvej</b> |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|-----------------------|
| Portugal                      | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien | CattleMarker<br>IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for<br>cattle | Hver 2 ml dosis<br>indeholder:<br>Inaktiveret gE bovin<br>herpesvirus type 1<br>(BoHV-1), Difivac<br>stamme, for at<br>inducere en geometrisk<br>gennemsnitlig<br>seroneutraliserende<br>titer $\geq 5.5 \log_2$ | Emulsion til<br>injektion | Kvæg           | Subkutan brug         |
| Rumænien                      | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien | CattleMarker<br>IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for<br>cattle | Hver 2 ml dosis<br>indeholder:<br>Inaktiveret gE bovin<br>herpesvirus type 1<br>(BoHV-1), Difivac<br>stamme, for at<br>inducere en geometrisk<br>gennemsnitlig<br>seroneutraliserende<br>titer $\geq 5.5 \log_2$ | Emulsion til<br>injektion | Kvæg           | Subkutan brug         |
| Slovenien                     | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien | CattleMarker<br>IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for<br>cattle | Hver 2 ml dosis<br>indeholder:<br>Inaktiveret gE bovin<br>herpesvirus type 1<br>(BoHV-1), Difivac<br>stamme, for at<br>inducere en geometrisk<br>gennemsnitlig<br>seroneutraliserende<br>titer $\geq 5.5 \log_2$ | Emulsion til<br>injektion | Kvæg           | Subkutan brug         |

| <b>EU/EØS<br/>medlemsstat</b> | <b>Ansøger / markedsføringstilladelsens<br/>indehaver</b>                   | <b>Navn</b>                                                                   | <b>Styrke</b>                                                                                                                                                                                                    | <b>Lægemiddelform</b>     | <b>Dyreart</b> | <b>Indgivelsesvej</b> |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|-----------------------|
| Spanien                       | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien | CattleMarker<br>IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for<br>cattle | Hver 2 ml dosis<br>indeholder:<br>Inaktiveret gE bovin<br>herpesvirus type 1<br>(BoHV-1), Difivac<br>stamme, for at<br>inducere en geometrisk<br>gennemsnitlig<br>seroneutraliserende<br>titer $\geq 5.5 \log_2$ | Emulsion til<br>injektion | Kvæg           | Subkutan brug         |
| Storbritannien                | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien | CattleMarker<br>IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for<br>cattle | Hver 2 ml dosis<br>indeholder:<br>Inaktiveret gE bovin<br>herpesvirus type 1<br>(BoHV-1), Difivac<br>stamme, for at<br>inducere en geometrisk<br>gennemsnitlig<br>seroneutraliserende<br>titer $\geq 5.5 \log_2$ | Emulsion til<br>injektion | Kvæg           | Subkutan brug         |

## **Bilag II**

### **Videnskabelige konklusioner og begrundelser for udstedelse af markedsføringstilladelserne**

# Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af CattleMarker IBR Inactivated (se bilag I)

## 1. Indledning

CattleMarker IBR Inactivated, en injicerbar emulsion til kvæg, er en inaktiveret infektiøs bovin rhinotracheitis (IBR)-vaccine, der indeholder glykoprotein E (gE)-negativ bovin herpesvirus 1 (BoHV-1) af Difivac-stammen. Produktet er indiceret til aktiv immunisering af seronegative kalve i alderen 2 uger og derover med henblik på at reducere de kliniske tegn på IBR (navnlig pyreksi og depression) og spredning af virus, der skyldes BoHV-1-infektion. Produktet er også indiceret til aktiv immunisering af kviekalve i alderen 6 måneder og derover:

- med henblik på at reducere de kliniske tegn på IBR (navnlig pyreksi og varigheden af dyspnø) og spredning af virus, der skyldes BoHV-1-infektion
- med henblik på at reducere forekomsten af aborter i forbindelse med BoHV-1-infektion, typisk i drægtighedsperiodens andet trimester, efter eksponering.

Seronegative kalve i alderen 2 uger og derover opnår beskyttelse 2 uger efter administration af den primære vaccine, og de vil være beskyttet 6 måneder frem.

Hos kviekalve virker vaccinen efter 2 uger eller 19 dage inden bedækning eller insemination, og beskyttelsens varighed er 12 måneder efter den primære vaccine.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen, Zoetis Belgium SA, har indsendt en ansøgning om gensidig anerkendelse af den markedsføringstilladelse, som Belgien har udstedt i overensstemmelse med artikel 32 i direktiv 2001/82/EF. I forbindelse med den gensidige anerkendelsesprocedure handlede Belgien som referencemedlemsstat, og Bulgarien, Kroatien, Frankrig, Tyskland, Irland, Italien, Nederlandene, Polen, Portugal, Rumænien, Slovenien, Spanien og Det Forenede Kongerige var berørte medlemsstater.

Under den gensidige anerkendelsesprocedure gav Tyskland udtryk for bekymring, hvad angår den immunologiske sikkerhed ved CattleMarker IBR Inactivated, fordi produktet har samme sammensætning som PregSure BVD, en vaccine, som man har påvist inducerer langvarig allogen antistofrespons, hvilket har været forbundet med bovin neonatal pancytopeni (BNP), en neonatal alloimmun sygdom hos afkommet fra vaccinerede moderdyr. CattleMarker IBR Inactivated fremstilles i samme bovine cellelinje og tilføres den samme højpotente adjuvans, Procision-A, som PregSure BVD.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har taget højde for den potentielle risiko for tilbagefald af BNP, der kan være forbundet med brug af denne vaccine hos drægtige køer. Tyskland mener imidlertid, at den foreslåede håndtering af risiciene er utilstrækkelig, og at indehaveren af markedsføringstilladelsen bør iværksætte en omfattende undersøgelse efter tilladelse til markedsføring. Da der ikke er fundet nogen løsning på disse problemstillinger, er sagen blevet indbragt for koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til dyr (CMD(v)), jf. artikel 33, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF. Da de problemstillinger, som Tyskland har rejst, stadig ikke er løst, er det ikke lykkedes de berørte medlemsstater at nå til enighed med hensyn til markedsføringstilladelsen for CattleMarker IBR Inactivated, og derfor er sagen den 29. september 2015 blevet indbragt for CVMP i overensstemmelse med artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF.

CVMP er blevet bedt om at forholde sig til de problemstillinger, som Tyskland har rejst, og afgøre, om der skal udstedes markedsføringstilladelser for CattleMarker IBR Inactivated.



## 2. Vurdering af de indsendte data

Ifølge definitionen af bovin neonatal pancytopeni kan en kalv få stillet denne diagnose, hvis følgende tre kriterier er opfyldt: 1) Kalven skal være under en 1 måned gammel, 2) kalven skal have pancytopeni forbundet med knoglemarvsaplasti og 3) andre ikke-immune sygdomme/tilstande med lignende kliniske tegn i differentialdiagnosen (f.eks. BVD, nitrofurantoin-behandling) skal udelukkes. Tidligere har først epidemiologiske data og sidenhen hurtigt voksende lægemiddelovervågningsdata påvist en hyppigere forekomst af denne alloimmune reaktion mellem moderdyret og fosteret. Endelig har man påvist en tæt forbindelse mellem forekomsten af BNP og den gentagne PregSure BVD-vaccinering af moderdyrene. I 2010 blev der på grund af disse bekymringer indbragt en sag for CVMP i henhold til artikel 78 i direktiv 2001/82/EF, hvor CVMP konkluderede, at der – selv om BNP's ætiologi stadig ikke var fastlagt – forelå evidens for, at PregSure BVD kunne være forbundet med BNP, og at produktets benefit/risk-forhold var ugunstigt. Ved Kommissionens afgørelse 5694 af 10.8.2010 og 7077 af 7.10.2010 blev markedsføringstilladelserne for PregSure BVD suspenderet. Senere trak markedsføringsindehaveren Pfizer (nu Zoetis) markedsføringstilladelserne for PregSure BVD tilbage i alle EU-lande og i 2011 også i tredjelande, efter at der var offentliggjort rapporter om BNP-tilfælde hos PregSure BVD-vaccinerede besætninger i New Zealand.

I forbindelse med denne vurderingsprocedure, jf. artikel 78 i direktiv 2001/82/EF, skønner CVMP imidlertid, at forekomsten af PregSure BVD-forårsaget BNP ligger på omkring 0,01 %. Sygdommens epidemiologi er vanskelig at beskrive, da en række mulige bias kan have påvirket resultaterne. Der har været store variationer i lægemiddelovervågningsrapporterne, og det er vanskeligt at konkludere, om disse skyldes egentlige variationer i forekomsten af BNP, eller om de skyldes forskelle i de oplysninger, der er indsamlet om sygdommen.

Den potentielle risiko for udvikling af BNP ved den tilsigtede anvendelse af CattleMarker IBR Inactivated hænger sammen med sammensætningen og fremstillingen af vaccinen og mere specifikt med mængden af antigener, der ikke er relateret til det aktive stof (ANAS), ligesom det også er af betydning, at vaccinen anvendes til kviekalve, der skal vaccineres flere gange. CattleMarker IBR Inactivated har den samme højpotente adjuvans, Procision-A, og produceres i den samme bovin-baserede nyrecellelinje (MDBK) som PregSure BVD.

Fremstillingsprocessen for CattleMarker IBR Inactivated giver imidlertid færre ANAS-rester (f.eks. MDBK-cellerester) end fremstillingsprocessen for PregSure BVD. I fremstillingsprocessen er man begyndt at anvende filtrering ved brug af tre membraner for at gøre antigen-præparaterne klarere. Der er fremlagt data til påvisning af filtreringens effektivitet. Resultaterne viser, at det samlede proteinindhold pr. ml er højere i BVDV-1-antigen-batcher end i BoHV-1-antigen-batcher. I et hyperimmuniseringsundersøgelse er det blevet påvist, at disse ANAS-rester, som fremstillingsprocessen for CattleMarker IBR Inactivated medfører, ikke bevirker udvikling af alloantistoffer i samme omfang som PregSure BVD ved hyperimmunisering af dyr.

Derudover har indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligtet sig til efter tilladelse til markedsføring at fastsætte et maksimalt proteinniveau for batchfrigivelse og gennemføre to yderligere studier til undersøgelse af mulige interaktioner ved CattleMarker IBR Inactivated-vaccination af dyr, der tidligere er blevet vaccineret med PregSure BVD eller andre vacciner. Desuden er der foreslået en overvågnings- og monitoreringsstrategi, der sammen med de omtalte studier skønnes at være tilstrækkelig og at stå i rimeligt forhold til den identificerede risiko. En omfattende prospektiv undersøgelse efter tilladelse til markedsføring skønnes at være mindre effektiv end den foreslåede overvågnings- og monitoreringsstrategi til at identificere, om BNP-niveauet er acceptabelt, da det antal dyr, der skal inkluderes i en sådan undersøgelse, vil være flere tusind (på grund af den skønnede BNP-forekomst på ca. 0,01 %), og da det ikke forventes at tage kortere tid, før der opstår BNP-tilfælde efter vaccination. De foreslåede foranstaltninger, der vil blive inkluderet i en risikostyringsplan,

vurderes at stå i rimeligt forhold til BNP-risikoen og skønnes at være den mest effektive måde at imødegå den på.

### **3. Vurdering af fordele og risici**

#### **Vurdering af fordele**

Vacciner er et vigtigt redskab til bekæmpelse af bovin herpesvirus type 1-infektion, der er en anmeldelsespligtig sygdom i mange medlemsstater, f.eks. Østrig, Danmark og Tyskland. gE-deleterede IBR-vacciner som f.eks. CattleMarker IBR Inactivated er "DIVA-vacciner", der skelner mellem smittede og vaccinerede dyr. I hele EU har man godkendt mange levende og inaktiverede IBR-markørvacciner, der benyttes med god virkning. Takket være virkningen af og sikkerheden ved de gE-deleterede IBR-vacciner, der aktuelt findes på markedet, gøres der store fremskridt i udryddelsen af IBR, og i mange europæiske lande er man også ved at slippe af med BoHV-1.

CattleMarker IBR Inactivated opfylder kriterierne for en effektiv IBR-markørvaccine og giver fyldestgørende terapeutisk udbytte.

#### **Risikovurdering**

BNP er en sygdom, der kan være fatal for nyfødte kalve, og som er blevet reproduceret eksperimentelt ved indtag af råmælk fra moderdyr, der har alloantistoffer. Forekomsten af denne sygdom er steget drastisk i takt med PregSure BVD-vaccination i 2000'erne, hvilket har ført til en mistanke om, at der er en stærk sammenhæng mellem forekomsten af BNP og brugen af Pregsure BVD. Hyppigheden af BNP, der skyldes PregSure BVD-vaccination, er dog ikke blevet sikkert fastlagt, idet denne varierer fra 5 % til 0,004 % alt efter kilde. I forbindelse med artikel 78-proceduren har CVMP skønnet, at forekomsten ligger på omkring 0,01 %. CattleMarker IBR Inactivated indeholder den samme adjuvans, Procision-A, som PregSure BVD, og i virusfremstillingen benyttes også en bovin-baseret nyrecellelinje (MDBK). Det er bredt accepteret, at der er en sammenhæng mellem BNP og alloimmun reaktion over for antigener, der ikke er relateret til det aktive stof (ANAS) (f.eks. bovin nyrecellelinje-baserede antigener og de rester af antigenstoffer, som fremstillingsprocessen medfører). Der er fremlagt data til påvisning af, at CattleMarker IBR Inactivated i modsætning til PregSure BVD har en beskeden mængde immunologisk signifikante ANAS-rester i det endelige produkt fra fremstillingsprocessen i den bovin-baserede nyrecellelinje. I et hyperimmuniseringsundersøgelse bevirkede gentagne injektioner af CattleMarker IBR Inactivated ikke udvikling af alloantistoffer i samme omfang som PregSure BVD ved hyperimmunisering af dyr. En vis betænkelighed findes dog stadig, og indehaveren af markedsføringstilladelsen har forpligtet sig til at undersøge dette resultat yderligere i to lignende suppleringsstudier. Endelig synes BNP-risikoen ved CattleMarker IBR Inactivated at være signifikant lavere end ved PregSure BVD, når man sammenligner offentliggjorte data om alloantistofrespons forårsaget af andre markedsførte vacciner.

Referencemedlemsstaten har ikke anmeldt andre anliggender.

#### **Risikostyringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået at foretage lægemiddelovervågning efter tilladelse af markedsføring ved at anvende sit sædvanlige lægemiddelovervågningssystem til monitorering af dyr, der er vaccineret med CattleMarker IBR Inactivated. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har forpligtet sig til at gennemføre grundige undersøgelser, hvis der ses uventet mortalitet blandt afkommet fra vaccinerede dyr efter dokumenteret brug af vacciner. Disse foranstaltninger står i rimeligt forhold til BNP-risikoen og omfatter al den aktuelle viden om BNP, der er indsamlet fra PregSure BVD-hændelser. I betragtning af, at forekomsten af BNP forventes at ligge

langt under 0,01 % (BNP-forekomsten ved brug af PregSure BVD), vurderes disse foranstaltninger, der indgår i risikostyringsplanen, at være den mest effektive måde at imødegå risikoen på.

#### **Vurdering af det generelle benefit/risk-forhold**

Benefit/risk-forholdet for CattleMarker IBR Inactivated, en injicerbar emulsion til kvæg, vurderes generelt at være positivt, forudsat at der gennemføres supplerende studier og yderligere foranstaltninger som angivet i risikostyringsplanen.

### **Begrundelser for udstedelse af markedsføringstilladelserne**

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger

- Indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt data, der påviser, at risikoen for BNP er signifikant lavere ved gentagne vaccinationer med CattleMarker IBR Inactivated end ved brug af PregSure BVD.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået en række kvalitetssikrings-, risikominimerings- og overvågningsforanstaltninger, som vil blive inkluderet i risikostyringsplanen. De vurderes at være tilstrækkelige og stå i rimeligt forhold til den identificerede risiko for udvikling af BNP.

CVMP anbefaler derfor udstedelse af markedsføringstilladelse for CattleMarker IBR Inactivated, en injicerbar emulsion til kvæg, forudsat at de betingelser, der vedrører markedsføringstilladelserne, overholdes, jf. bilag IV.

## **Bilag III**

### **Produktresumé, etikettering og indlægsseddel**

Det er de versioner af produktresumé, etikettering og indlægsseddel, som er foranstaltet i forbindelse med koordinationsgruppens sagsbehandling, der er gyldige.

## Bilag IV

### Betingelser for markedsføringstilladelsen

De nationale kompetente myndigheder skal med referencemedlemsstaten som koordinator sikre, at indehaveren af markedsføringstilladelsen opfylder følgende betingelser:

- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal gennemføre et kontrolleret laboratoriestudie for at få bekræftet, at hyperimmunisering af kvæg ved brug af CattleMarker IBR Inactivated ikke inducerer et signifikant alloantistofrespons over for MHC-I- og MDBK-celler, samt for at vurdere, om vaccination med andre kvægvacciner, der er fremstillet i bovine cellelinjer, som indeholder en stor mængde ANAS, og som efterfølgende boostes med CattleMarker IBR Inactivated, medfører en signifikant stigning i alloantistoftitre mod MHC-I og MDBK-celler. Da manglende alloantistofrespons forventes at medføre negative resultater, skal disse sammenholdes med tilgængelige data om Pregsure BVD og med en passende intern positiv kontrol. For at tage højde for betænkkelighederne med hensyn til alloantistofrespons skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at studieresultaterne kan fortolkes pålideligt. Før CattleMarker IBR Inactivated markedsføres på det europæiske marked, skal resultaterne indsendes til og vurderes af de nationale kompetente myndigheder, der skal godkende dem.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal gennemføre et studie til vurdering af CattleMarker IBR Inactivated-vaccinens potentielle boostereffekt på et eventuelt MHC-I- eller opsoniserende alloantistofrespons hos kvæg, der tidligere er blevet vaccineret med PregSure BVD. Før CattleMarker IBR Inactivated markedsføres på det europæiske marked, skal resultaterne indsendes til og vurderes af de nationale kompetente myndigheder, der skal godkende dem.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sørge for, at det endelige produkt omfatter en ny specifikation af det maksimale samlede proteinindhold. I forbindelse med udarbejdelsen af denne specifikation skal indehaveren af markedsføringstilladelsen:
  - Klinisk validere den øvre grænse for det samlede proteinindhold. Denne grænse skal være lig med eller lavere end den samlede proteinmængde i den CattleMarker IBR-vaccine, der er anvendt i hyperimmuniseringsundersøgelse 9134R-08-11-457.
  - Påvise, at opskaleringen (under hensyntagen til det værst tænkelige scenarie, dvs. den maksimale kommercielle batch) ikke har nogen indvirkning på effekten ved konsistent nedsættelse af det samlede proteinindhold.
  - Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal overveje udvikling af en metode til analyse af proteinindholdet i det endelige produkt.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal gennemføre en samlet risikostyringsplan med fokus på følgende risikominimerings- og overvågningsforanstaltninger:
  - Før vaccinen lanceres på markedet og derefter én gang årligt: sørge for målrettede kurser til sælgere og teknikere, der beskæftiger sig med CattleMarker IBR Inactivated, vedrørende produktets sikkerhedsprofil, BNP og pligten til lægemiddelovervågning.
  - Fremsende et brev til alle kunder, der modtager CattleMarker IBR Inactivated for første gang, med supplerende oplysninger, der øger bevidstheden om mulige BNP-tilfælde.

- Ud over det sædvanlige lægemiddelovervågningssystem til monitorering af dyr, der er vaccineret med CattleMarker IBR Inactivated: gennemføre grundige undersøgelser, hvis der ses uventet mortalitet blandt afkommet fra vaccinerede dyr efter dokumenteret brug af CattleMarker IBR Inactivated. Kalve, der har bekræftet BNP, skal også kontrolleres for MHC-I-alloantistoffer.

Disse grundige undersøgelser omfatter:

1. Udelukkelse af infektiøse, toksiske og andre grunde hos levende dyr – skal beskrives nærmere i risikostyringsplanen.
2. Hos døde dyr: kontrol af, om knoglemarvshistopatologien viser tegn på trilineær hypoplasi.
3. Hos levende dyr: kontrol af, om der er tegn på omfattende trombocytopeni (med eller uden neutropeni, lymfopeni og non-regenerativ anæmi).
  - Indsende PSUR'er hver 6. måned i de første 5 år af markedsføringen.
  - Udarbejde en beredskabsplan for at være forberedt, hvis der mod forventning rapporteres om BNP-tilfælde efter brug af CattleMarker IBR Inactivated hos moderdyr.
  - Bruge de eksisterende produkt/batch-tilbagekaldelsesprocedurer i henhold til god fremstillingspraksis. Hvis det skulle blive nødvendigt at indføre alternative immuniseringsplaner, indikationer eller kontraindikationer, skal disse regulatoriske foranstaltninger foretages i overensstemmelse med den normale praksis for bivirkningsrapportering og variationer, der benyttes for veterinærlægemidler.
  - Benytte den eksisterende råmælk-praksis, der anvendes i BNP-tilfælde, og udarbejde yderligere risikominimeringsforanstaltninger for råmælk.

Risikostyringsplanen skal revideres med det samme, hvis der opstår problemer. I øvrigt skal den revideres mindst én gang om året, samtidig med at der indsendes PSUR'er.

Ovennævnte studieresultater skal indsendes til og vurderes af de nationale kompetente myndigheder, før CattleMarker IBR Inactivated lanceres på det europæiske marked, og senest 24 måneder efter Kommissionens afgørelse. Risikostyringsplanen skal indsendes til de nationale kompetente myndigheder senest 6 måneder efter Kommissionens afgørelse og opretholdes, indtil de berørte nationale kompetente myndigheder vurderer, at produktets risikoprofil er tilstrækkeligt beskrevet, og alle relevante risikominimerings- og overvågningsforanstaltninger er gennemført.