

Anhang I

Liste der Bezeichnungen, Darreichungsform, Stärke des Tierarzneimittels, Tierart(en), Art der Anwendung, Antragsteller / Inhaber der Marktzulassung in den Mitgliedsstaaten

Mitgliedsstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Marktzulassung	Bezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Tierart(en)	Art der Anwendung
Belgien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jede 2-ml-Dosis enthält: Bovines Herpesvirus Typ 1 (BoHV-1) mit inaktiviertem gE, Stamm Difivac, zur Induzierung eines geometrisch gemittelten seroneutralisierenden Titers $\geq 5,5 \log_2$	Emulsion zur Injektion	Rinder	Subkutane Anwendung
Bulgarien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jede 2-ml-Dosis enthält: Bovines Herpesvirus Typ 1 (BoHV-1) mit inaktiviertem gE, Stamm Difivac, zur Induzierung eines geometrisch gemittelten seroneutralisierenden Titers $\geq 5,5 \log_2$	Emulsion zur Injektion	Rinder	Subkutane Anwendung
Kroatien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jede 2-ml-Dosis enthält: Bovines Herpesvirus Typ 1 (BoHV-1) mit inaktiviertem gE, Stamm Difivac, zur Induzierung eines geometrisch gemittelten seroneutralisierenden Titers $\geq 5,5 \log_2$	Emulsion zur Injektion	Rinder	Subkutane Anwendung

Mitgliedsstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Marktzulassung	Bezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Tierart(en)	Art der Anwendung
Frankreich	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jede 2-ml-Dosis enthält: Bovines Herpesvirus Typ 1 (BoHV-1) mit inaktiviertem gE, Stamm Difivac, zur Induzierung eines geometrisch gemittelten seroneutralisierenden Titers $\geq 5,5 \log_2$	Emulsion zur Injektion	Rinder	Subkutane Anwendung
Deutschland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jede 2-ml-Dosis enthält: Bovines Herpesvirus Typ 1 (BoHV-1) mit inaktiviertem gE, Stamm Difivac, zur Induzierung eines geometrisch gemittelten seroneutralisierenden Titers $\geq 5,5 \log_2$	Emulsion zur Injektion	Rinder	Subkutane Anwendung
Irland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jede 2-ml-Dosis enthält: Bovines Herpesvirus Typ 1 (BoHV-1) mit inaktiviertem gE, Stamm Difivac, zur Induzierung eines geometrisch gemittelten seroneutralisierenden Titers $\geq 5,5 \log_2$	Emulsion zur Injektion	Rinder	Subkutane Anwendung

Mitgliedsstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Marktzulassung	Bezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Tierart(en)	Art der Anwendung
Italien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jede 2-ml-Dosis enthält: Bovines Herpesvirus Typ 1 (BoHV-1) mit inaktiviertem gE, Stamm Difivac, zur Induzierung eines geometrisch gemittelten seroneutralisierenden Titers $\geq 5,5 \log_2$	Emulsion zur Injektion	Rinder	Subkutane Anwendung
Niederlande	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jede 2-ml-Dosis enthält: Bovines Herpesvirus Typ 1 (BoHV-1) mit inaktiviertem gE, Stamm Difivac, zur Induzierung eines geometrisch gemittelten seroneutralisierenden Titers $\geq 5,5 \log_2$	Emulsion zur Injektion	Rinder	Subkutane Anwendung
Polen	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jede 2-ml-Dosis enthält: Bovines Herpesvirus Typ 1 (BoHV-1) mit inaktiviertem gE, Stamm Difivac, zur Induzierung eines geometrisch gemittelten seroneutralisierenden Titers $\geq 5,5 \log_2$	Emulsion zur Injektion	Rinder	Subkutane Anwendung

Mitgliedsstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Marktzulassung	Bezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Tierart(en)	Art der Anwendung
Portugal	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jede 2-ml-Dosis enthält: Bovines Herpesvirus Typ 1 (BoHV-1) mit inaktiviertem gE, Stamm Difivac, zur Induzierung eines geometrisch gemittelten seroneutralisierenden Titers $\geq 5,5 \log_2$	Emulsion zur Injektion	Rinder	Subkutane Anwendung
Rumänien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jede 2-ml-Dosis enthält: Bovines Herpesvirus Typ 1 (BoHV-1) mit inaktiviertem gE, Stamm Difivac, zur Induzierung eines geometrisch gemittelten seroneutralisierenden Titers $\geq 5,5 \log_2$	Emulsion zur Injektion	Rinder	Subkutane Anwendung
Slowenien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jede 2-ml-Dosis enthält: Bovines Herpesvirus Typ 1 (BoHV-1) mit inaktiviertem gE, Stamm Difivac, zur Induzierung eines geometrisch gemittelten seroneutralisierenden Titers $\geq 5,5 \log_2$	Emulsion zur Injektion	Rinder	Subkutane Anwendung

Mitgliedsstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Marktzulassung	Bezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Tierart(en)	Art der Anwendung
Spanien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jede 2-ml-Dosis enthält: Bovines Herpesvirus Typ 1 (BoHV-1) mit inaktiviertem gE, Stamm Difivac, zur Induzierung eines geometrisch gemittelten seroneutralisierenden Titers $\geq 5,5 \log_2$	Emulsion zur Injektion	Rinder	Subkutane Anwendung
Vereinigtes Königreich	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jede 2-ml-Dosis enthält: Bovines Herpesvirus Typ 1 (BoHV-1) mit inaktiviertem gE, Stamm Difivac, zur Induzierung eines geometrisch gemittelten seroneutralisierenden Titers $\geq 5,5 \log_2$	Emulsion zur Injektion	Rinder	Subkutane Anwendung

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von CattleMarker IBR Inactivated (siehe Anhang I)

1. Einführung

CattleMarker IBR Inactivated Emulsion zur Injektion für Rinder (im Folgenden „CattleMarker IBR Inactivated“) ist ein inaktivierter Impfstoff gegen infektiöse bovine Rhinotracheitis (IBR), der Glykoprotein-E-negatives (gE-negatives) bovines Herpesvirus Typ 1 (BoHV-1), Stamm Difivac, enthält. Das Arzneimittel wird zur aktiven Immunisierung seronegativer Rinder ab einem Alter von 2 Wochen angewendet, um die klinischen Zeichen (Pyrexie und Depression) von IBR und die Dauer der Virusausscheidung aufgrund einer BoHV-1-Infektion zu reduzieren. Eine aktive Immunisierung von Kühen ab einem Alter von 6 Monaten ist ebenfalls angezeigt:

- zur Reduzierung der klinischen Zeichen (Pyrexie und Dauer der Dyspnoe) der infektiösen bovinen Rhinotracheitis (IBR) und Virusausscheidung aufgrund einer BoHV-1-Infektion;
- zur Reduzierung der Inzidenz von Aborten im Zusammenhang mit BoHV-1-Infektionen, wie für das zweite Gestationsdrittel infolge einer Belastungsinfektion nachgewiesen wurde.

Einsetzen und Dauer des Schutzes für seronegative Rinder ab einem Alter von 2 Wochen betragen 2 Wochen bzw. 6 Monate nach Abschluss der ersten Impfung.

Der Schutz tritt bei Kühen 2 Wochen oder 19 Tage vor dem Decken oder der Insemination ein und dauert 12 Monate ab der Erstimpfung.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH), Zoetis Belgium SA, hat einen Antrag auf die gegenseitige Anerkennung der durch Belgien gemäß Artikel 32 der Richtlinie 2001/82/EG gewährten Genehmigung für das Inverkehrbringen gestellt. Belgien agierte als der Referenzmitgliedstaat für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, und Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Kroatien, die Niederlande, Polen, Portugal, Rumänien, Slowenien, Spanien und das Vereinigte Königreich waren betroffene Mitgliedstaaten.

Während des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung erhob Deutschland Bedenken bezüglich der immunologischen Sicherheit von CattleMarker IBR Inactivated, da die Zusammensetzung des Arzneimittels PregSure BVD ähnlich ist. Hierbei handelt es sich um einen Impfstoff, der nachweislich eine lang andauernde Alloantikörperreaktion induziert, die mit boviner neonataler Panzytopenie (BNP), einer neonatalen Alloimmunierkrankung, bei den Nachkommen geimpfter Muttertiere in Zusammenhang gebracht wurde. CattleMarker IBR Inactivated wird mithilfe der gleichen bovinen Zelllinie wie PregSure BVD hergestellt und enthält das gleiche hochpotente Adjuvans, Procision-A.

Dem potenziellen Risiko eines Wiederauftretens von BNP im Zusammenhang mit der Anwendung dieses Impfstoffes bei trächtigen Kühen wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen entgegengewirkt. Jedoch war Deutschland der Auffassung, dass der vorgeschlagene Umgang mit den Risiken unangemessen sei und eine groß angelegte Studie nach der Zulassung vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführt werden sollte. Da diese Streitpunkte ungelöst blieben, wurde gemäß Artikel 33 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG eine Befassung durch die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Tierarzneimittel (CMD(v)) eingeleitet. Da die von Deutschland geäußerten Probleme ungelöst blieben, konnten die betroffenen Mitgliedstaaten keine Einigung hinsichtlich der Genehmigung für das Inverkehrbringen von CattleMarker IBR Inactivated erzielen; daher wurde die Angelegenheit am 29. September 2015 gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG an den CVMP verwiesen.

Der CVMP wurde gebeten, die von Deutschland geäußerten Bedenken zu prüfen und zu einer Schlussfolgerung hinsichtlich der Frage zu gelangen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von CattleMarker IBR Inactivated erteilt werden sollten.

2. Bewertung der vorgelegten Daten

Gemäß der Definition von BNP müssen bei einem Kalb, bei dem diese Krankheit diagnostiziert wird, die folgenden drei Kriterien erfüllt sein: 1.) Das Kalb sollte jünger als 1 Monat sein; 2.) das Kalb sollte eine Panzytopenie nach einer Knochenmarksaplasie aufweisen; 3.) andere Nicht-Immunerkrankungen/Krankheiten mit ähnlichen klinischen Zeichen, die Teil der Differentialdiagnose sind (wie etwa BVD, Nitrofurantoin-Behandlung), sollten ausgeschlossen worden sein. In der Vergangenheit zeigten zunächst epidemiologische Informationen und dann schnell wachsende Pharmakovigilanzdaten einen Anstieg der Häufigkeit dieser Alloimmunreaktion zwischen dem Muttertier und dem Fetus und schließlich wurde ein enger Zusammenhang zwischen dem Auftreten von BNP und der wiederholten Impfung von Muttertieren mit PregSure BVD festgestellt. Im Jahr 2010 wurde aufgrund dieser Bedenken ein Verfahren gemäß Artikel 78 der Richtlinie 2001/82/EG eingeleitet, bei dem der CVMP zu dem Schluss gelangte, dass, obwohl die Ätiologie von BNP erst noch bestimmt werden müsste, Evidenz dafür vorlag, dass PregSure BVD mit BNP assoziiert sein könnte und das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels als negativ zu erachten ist. Mit den Kommissionsbeschlüssen 5694 vom 10.08.2010 und 7077 vom 7.10.2010 wurden die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von PregSure BVD ausgesetzt. Später wurden die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von PregSure BVD vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Pfizer (jetzt Zoetis) in allen EU-Ländern und im Jahr 2011 nach der Veröffentlichung von Berichten über BNP-Fälle in mit PregSure BVD geimpften Herden in Neuseeland sogar in Nicht-EU-Ländern zurückgezogen.

Dennoch wurde die Häufigkeit von BNP aufgrund von PregSure BVD in der Beurteilung im Rahmen dieses Verfahrens gemäß Artikel 78 der Richtlinie 2001/82/EG vom CVMP auf etwa 0,01 % geschätzt. Die Epidemiologie der Erkrankung ist schwierig zu beschreiben, da eine Reihe potenzieller Verzerrungen die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Es gab große Abweichungen in den Pharmakovigilanzberichten und es ist schwierig zu schlussfolgern, ob sie auf tatsächlichen Abweichungen der Häufigkeit des Auftretens von BNP oder den Unterschieden der zu der Erkrankung erfassten Informationen beruhen.

Das potenzielle Risiko einer Auslösung von BNP, das sich von der beabsichtigten Anwendung von CattleMarker IBR Inactivated ableiten lässt, ist mit der Zusammensetzung und der Herstellung des Impfstoffes und spezifisch mit der Menge der nicht mit dem Wirkstoff assoziierten Antigene assoziiert und steht zudem im Zusammenhang mit der Anwendung des Impfstoffes bei Kühen, die wiederholten Impfungen unterzogen wurden. CattleMarker IBR Inactivated enthält das gleiche hochpotente Adjuvans, Procision-A, wie PregSure BVD und wird mithilfe der gleichen bovinen Nierenzelllinie (MDBK) gezüchtet.

Allerdings führt der Herstellungsprozess von CattleMarker IBR Inactivated zu einer niedrigeren Menge an Resten von nicht mit dem Wirkstoff assoziierten Antigenen (z. B. MDBK-Zelltrümmer) als der von PregSure BVD. Es wurde ein Filtrationsschritt unter Verwendung von drei Filtrationsmembranen in den Herstellungsprozess zur Reinigung der Antigenpräparationen aufgenommen. Zudem wurden Daten vorgelegt, welche die Effizienz des Filtrationsschrittes nachweisen. Die Ergebnisse zeigen, dass der Gesamtproteingehalt pro ml bei BVDV-1-Antigen-Chargen höher als bei BoHV-1-Antigen-Chargen ist. In einer Hyperimmunisierungsstudie wurde nachgewiesen, dass diese Reste von nicht mit dem Wirkstoff assoziierten Antigenen aus dem Herstellungsprozess von CattleMarker IBR Inactivated die Bildung von Alloantikörpern nicht auf einem ähnlichen Niveau wie bei Tieren auslösen, die mit PregSure BVD hyperimmunisiert wurden.

Darüber hinaus ging der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Verpflichtungen nach der Zulassung ein. So wird er eine Höchstmenge an Gesamtproteinen für die Chargenfreigabe festlegen und zwei zusätzliche Studien zur Untersuchung möglicher Wechselwirkungen der Impfungen mit CattleMarker IBR Inactivated bei Tieren aufnehmen, die zuvor mit PregSure BVD oder anderen Impfstoffen geimpft wurden. Zusätzlich wurde eine Überwachungs- und Kontrollstrategie vorgeschlagen, die zusammen mit den vorgeschlagenen Studien als angemessen und proportional zum festgestellten Risiko erachtet wird. Eine groß angelegte prospektive Umfrage nach der Markteinführung wird zur Feststellung, ob der Grad an BNP im Vergleich mit der vorgeschlagenen Überwachungs- und Kontrollstrategie akzeptabel ist, als weniger effektiv erachtet, da die Anzahl der in eine solche Studie aufzunehmenden Tiere mehrere Tausend übersteigen würde (aufgrund der geschätzten Häufigkeit von BNP von rund 0,01 %) und die voraussichtliche Zeitspanne für das Auftreten von BNP-Fällen nach der Impfung nicht kürzer sein würde. Die vorgeschlagenen Maßnahmen, die in den Risikomanagementplan aufgenommen werden, werden als verhältnismäßig und als effektivste Methode zur Bekämpfung des BNP-Risikos betrachtet.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Bewertung des Nutzens

Impfstoffe sind wichtige Instrumente zur Bekämpfung der Infektion mit dem bovinen Herpesvirus Typ 1, einer meldepflichtigen Krankheit in verschiedenen Mitgliedstaaten, z. B. Dänemark, Deutschland und Österreich. Bei gE-negativen IBR-Impfstoffen, wie etwa CattleMarker IBR Inactivated, handelt es sich um Markerimpfstoffe (synonym DIVA-Impfstoffe; aus dem Englischen Differentiating Infected from Vaccinated Animals, zu Deutsch: Unterscheidung von infizierten und geimpften Tieren). Verschiedene Lebend- und inaktivierte IBR-Markerimpfstoffe sind zugelassen und werden erfolgreich in der EU angewendet. Aufgrund der Wirksamkeit und Sicherheit der derzeit auf dem Markt erhältlichen gE-negativen IBR-Impfstoffe macht die Eradikation von IBR gute Fortschritte und verschiedene europäische Länder sind auf dem Weg, BoHV-1-frei zu werden.

CattleMarker IBR Inactivated erfüllt die Kriterien für einen wirksamen IBR-Markerimpfstoff und liefert den vollen therapeutischen Nutzen.

Risikobewertung

BNP ist eine Krankheit, die bei neugeborenen Kälbern tödlich verlaufen kann und durch Experimente mittels Gabe von Kolostrum von Muttertieren mit Alloantikörpern reproduziert wurde. Die Häufigkeit dieser Krankheit wurde durch den Impfstoff PregSure BVD in den 2000er Jahren dramatisch verschlechtert, was zur Feststellung eines deutlichen Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von BNP und der Anwendung von PregSure BVD führte. Allerdings wurde die Häufigkeit von BNP aufgrund der Impfung mit PregSure BVD nicht stichfest bestimmt. Sie variierte laut der Quelle zwischen 5 % und 0,004 %. Der CVMP schätzte diese Häufigkeit im Zuge des Verfahrens gemäß Artikel 78 auf etwa 0,01 %. CattleMarker IBR Inactivated enthält das gleiche Adjuvans, Procision-A, wie PregSure BVD und zur Produktion des Virus wird auch eine bovine Nierenzelllinie (MDBK) verwendet. Das Bestehen eines Zusammenhangs zwischen BNP und einer Alloimmunreaktion auf nicht mit dem Wirkstoff assoziierte Antigene (z. B. aus der bovinen Nierenzelllinie stammende Antigene und alle antigenen Stoffe, die aus dem Herstellungsprozess übrig sind) ist weitläufig akzeptiert. Es wurden Daten zum Nachweis vorgelegt, dass CattleMarker IBR Inactivated im Gegensatz zu PregSure BVD eine reduzierte Menge an immunologisch bedeutenden Mengen an nicht mit dem Wirkstoff assoziierten Antigenen aufweist, die aus dem Herstellungsprozess unter Verwendung der bovinen Nierenzelllinie im Endprodukt zurückbleiben. In einer Hyperimmunisierungsstudie lösten wiederholte Injektionen von CattleMarker IBR Inactivated die Bildung von Alloantikörpern nicht auf einem ähnlichen Niveau wie bei Tieren aus, die mit PregSure BVD hyperimmunisiert wurden. Allerdings bleiben Bedenken bestehen und der

Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtete sich zu einer weiteren Untersuchung dieser Ergebnisse in zwei zusätzlichen, ähnlichen Studien. Abschließend wurde festgestellt (nämlich im Vergleich zu den veröffentlichten Daten zu Alloantikörperreaktionen, die von anderen im Verkehr befindlichen Impfstoffen ausgelöst werden), dass das BNP-Risiko für CattleMarker IBR Inactivated signifikant niedriger als bei PregSure BVD zu sein scheint.

Vom Referenzmitgliedstaat wurden keine weiteren Bedenken gemeldet.

Maßnahmen zum Risikomanagement

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug ein Pharmakovigilanz-Überwachungsprogramm für die Zeit nach der Markteinführung vor, wobei hierzu sein übliches Pharmakovigilanzsystem zur Kontrolle von Tieren, die mit CattleMarker IBR Inactivated geimpft wurden, genutzt werden soll. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtete sich zur Durchführung gründlicher Untersuchungen ungeklärter Mortalität bei Nachkommen geimpfter Tiere nach der dokumentierten Anwendung von Impfstoffen. Diese Maßnahmen sind proportional zum BNP-Risiko und umfassen das gesamte Wissen über BNP, das aus den Geschehnissen im Zusammenhang mit PregSure BVD gesammelt wurde. Da zu erwarten ist, dass die Häufigkeit von BNP wesentlich geringer als 0,01 % (BNP-Häufigkeit bei PregSure BVD) sein wird, werden diese in den Risikomanagementplan aufgenommenen Maßnahmen als effizienteste Methode zur Bekämpfung dieses Risikos erachtet.

Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses insgesamt

Insgesamt wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von CattleMarker IBR Inactivated Emulsion zur Injektion vorbehaltlich der Durchführung zusätzlicher Studien und der Umsetzung weiterer Maßnahmen, die in einem Risikomanagementplan aufgeführt sind, als positiv erachtet.

Gründe für die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte Daten zum Nachweis vor, dass das Risiko, dass wiederholte Injektionen des Impfstoffes CattleMarker IBR Inactivated BNP induzieren könnten, signifikant niedriger als bei PregSure BVD ist.
- Es wurden eine Reihe von Maßnahmen im Sinne von Qualität, Risikominimierung und Überwachung vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagen, die in einen Risikomanagementplan aufgenommen werden und als angemessen und proportional zum festgestellten Risiko für das Auftreten von BNP erachtet werden.

empfehl der CVMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von CattleMarker IBR Inactivated Emulsion zur Injektion für Rinder unter Bedingungen, welche die Genehmigungen für das Inverkehrbringen wie in Anhang IV aufgeführt beeinflussen.

Anhang III

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage

Bei der gültigen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage handelt es sich um die im Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe vereinbarte endgültige Version.

Anhang IV

Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die zuständigen nationalen Behörden stellen, koordiniert durch den Referenzmitgliedstaat, sicher, dass die folgenden Bedingungen vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss eine kontrollierte Laborstudie durchführen, um zu bestätigen, dass eine Hyperimmunisierung von Rindern mit CattleMarker IBR Inactivated keine signifikante Alloantikörperreaktion auf MHC-I- und MDBK-Zellen induziert, und zu beurteilen, ob eine Impfung mit anderen Impfstoffen für Rinder, die mithilfe boviner Zelllinien hergestellt werden und über eine hohe Menge an nicht mit dem Wirkstoff assoziierten Antigenen verfügen, gefolgt von einer Auffrischungsimpfung mit CattleMarker IBR Inactivated, zu einem signifikanten Anstieg der Alloantikörper-Titer gegen MHC-I- und MDBK-Zellen führt. Da zu erwarten ist, dass eine ausbleibende Alloantikörperreaktion zu negativen Ergebnissen führen würde, sollten diese mit den verfügbaren Daten zu PregSure BVD und einer angemessenen internen positiven Kontrolle verglichen werden. Um die Bedenken hinsichtlich Alloantikörperreaktionen zu entkräften, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass die Ergebnisse der Studie zuverlässig interpretiert werden können. Vor der Einführung von CattleMarker IBR Inactivated auf dem EU-Markt sollten die Ergebnisse bei den zuständigen nationalen Behörden eingereicht werden, um von den Behörden zu deren Zufriedenheit beurteilt zu werden.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss eine Studie durchführen, um die potenzielle Auffrischungsimpfung von CattleMarker IBR Inactivated im Hinblick auf jegliche MHC-I- oder opsonisierende Alloantikörperreaktionen bei Rindern, die zuvor mit PregSure BVD geimpft wurden, zu beurteilen. Vor der Einführung von CattleMarker IBR Inactivated auf dem EU-Markt sollten die Ergebnisse bei den zuständigen nationalen Behörden eingereicht werden, um von den Behörden zu deren Zufriedenheit beurteilt zu werden.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss eine neue Angabe in Bezug auf einen maximalen Gesamtproteingehalt in das Endprodukt aufnehmen. Für diese Angabe muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen:
 - die obere Grenze für den Gesamtproteingehalt klinisch validieren. Diese Grenze sollte kleiner oder gleich der Menge des Gesamtproteingehalts des Impfstoffes CattleMarker IBR sein, der in der Hyperimmunisierungsstudie 9134R-08-11-457 verwendet wurde.
 - zeigen, dass sich die Korrektur nach oben (als Worst-Case-Szenario zu betrachten, d. h. die maximale kommerzielle Chargengröße) nicht auf die Effizienz des einheitlich sinkenden Gesamtproteingehalts auswirkt.
 - Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte die Entwicklung einer Methode zur Beurteilung des Proteingehalts im Endprodukt in Erwägung ziehen.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss einen einzigen Risikomanagementplan implementieren, der den folgenden Maßnahmen zur Risikominderung und Überwachung Rechnung trägt:
 - vor der Einführung des Impfstoffes auf dem Markt und danach jährlich die Durchführung spezifischer Schulungen für die Vertriebs- und technischen Teams für Rinder zum Arzneimittelsicherheitsprofil von CattleMarker IBR Inactivated, zu BNP und Pharmakovigilanzverpflichtungen;

- Entsenden eines Schreibens an alle Kunden, die CattleMarker IBR Inactivated zum ersten Mal erhalten, das zusätzliche Informationen enthält, um hinsichtlich möglicher BNP-Fälle zu sensibilisieren;
- zusätzlich zum üblichen Pharmakovigilanzsystem zur Kontrolle von mit CattleMarker IBR Inactivated geimpften Tieren die Durchführung umfassender Untersuchungen im Hinblick auf jegliche ungeklärte Mortalität bei den Nachkommen geimpfter Tiere nach dokumentierter Anwendung von CattleMarker IBR Inactivated. Alle Kälber mit bestätigter BNP werden auch auf MHC-I-Alloantikörper untersucht.

Diese umfassenden Untersuchungen beinhalten Folgendes:

1. Ausschluss infektiöser, toxischer oder jeglicher anderer Ursachen bei lebenden Tieren, die im Risikomanagementplan näher erläutert werden;
 2. Bei toten Tieren zeigt eine Knochenmarkshistopathologie eine trilineare Hypoplasie.
 3. Bei lebenden Tieren zeigt sich eine schwere Thrombozytopenie (mit oder ohne Neutropenie, Lymphopenie und nicht regenerative(r) Anämie).
- In den ersten 5 Jahren nach der Einführung auf dem Markt sollen alle 6 Monate PSURs eingereicht werden.
 - Erstellung eines Notfallkonzepts für den unwahrscheinlichen Fall von BNP-Berichten im Zusammenhang mit Muttertieren, die mit CattleMarker IBR Inactivated geimpft wurden;
 - Anwendung der bestehenden Produkt-/Chargenrückrufverfahren der guten Herstellungspraxis; sollten Vorschläge für alternative Anwendungsschemata, Indikationen oder Gegenanzeigen für die Immunisierung erforderlich sein, sollten diese regulatorischen Maßnahmen ebenfalls in Übereinstimmung mit den normalen Betriebspraktiken für Berichte über unerwünschte Ereignisse und Änderungen im Zusammenhang mit Tierarzneimitteln gehandhabt werden;
 - Anwendung der bestehenden Praktiken im Hinblick auf Kolostrum im Falle von BNP-Fällen und Entwicklung weiterer Minderungsmaßnahmen für Kolostrum.

Aktualisierungen des Risikomanagementplans sollten nach Notwendigkeit sofort nach Aufkommen von Problemen vorgeschlagen werden; andernfalls ist der Risikomanagementplan mindestens jährlich zu prüfen, und zwar zusammen mit der PSUR-Einreichung.

Die oben erwähnten Studienergebnisse sollten vor Einführung von CattleMarker IBR Inactivated auf dem EU-Markt und innerhalb von 24 Monaten nach dem Beschluss der Kommission zur Beurteilung an die entsprechenden zuständigen nationalen Behörden weitergeleitet werden. Der Risikomanagementplan sollte den zuständigen nationalen Behörden innerhalb von 6 Monaten nach dem Beschluss der Kommission vorgelegt und so lange aufrechterhalten werden, bis die damit befassten zuständigen nationalen Behörden der Ansicht sind, dass das Risikoprofil des Tierarzneimittels ausreichend charakterisiert wurde und dass alle angemessenen Maßnahmen zur Risikominderung und Überwachung umgesetzt wurden.