

Παράρτημα Ι

**Κατάλογος ονομασιών, φαρμακοτεχνική μορφή,
περιεκτικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος,
είδη ζώων, οδός χορήγησης, αιτών/κάτοχος άδειας
κυκλοφορίας στα κράτη-μέλη**

Κράτος-μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Είδος ζώων	Οδός χορήγησης
Βέλγιο	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Κάθε δόση των 2 ml περιέχει: Αδρανοποιημένο βόειο ερπητοϊό τύπου 1 (BoHV-1) με γλυκοπρωτεΐνη E (gE), στέλεχος Difinac, για επαγωγή γεωμετρικού μέσου τίτλου οροεξουδετέρωσης $\geq 5,5 \log_2$	Ενέσιμο γαλάκτωμα	Βοοειδή	Υποδόρια χρήση
Βουλγαρία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Κάθε δόση των 2 ml περιέχει: Αδρανοποιημένο βόειο ερπητοϊό τύπου 1 (BoHV-1) με γλυκοπρωτεΐνη E (gE), στέλεχος Difinac, για επαγωγή γεωμετρικού μέσου τίτλου οροεξουδετέρωσης $\geq 5,5 \log_2$	Ενέσιμο γαλάκτωμα	Βοοειδή	Υποδόρια χρήση
Κροατία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Κάθε δόση των 2 ml περιέχει: Αδρανοποιημένο βόειο ερπητοϊό τύπου 1 (BoHV-1) με γλυκοπρωτεΐνη E (gE), στέλεχος Difinac, για επαγωγή γεωμετρικού μέσου τίτλου οροεξουδετέρωσης $\geq 5,5 \log_2$	Ενέσιμο γαλάκτωμα	Βοοειδή	Υποδόρια χρήση

Κράτος-μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Είδος ζώων	Οδός χορήγησης
Γαλλία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Κάθε δόση των 2 ml περιέχει: Αδρανοποιημένο βόειο ερπητοϊό τύπου 1 (BoHV-1) με γλυκοπρωτεΐνη E (gE), στέλεχος Difinac, για επαγωγή γεωμετρικού μέσου τίτλου οροεξουδετέρωσης $\geq 5,5 \log_2$	Ενέσιμο γαλάκτωμα	Βοοειδή	Υποδόρια χρήση
Γερμανία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Κάθε δόση των 2 ml περιέχει: Αδρανοποιημένο βόειο ερπητοϊό τύπου 1 (BoHV-1) με γλυκοπρωτεΐνη E (gE), στέλεχος Difinac, για επαγωγή γεωμετρικού μέσου τίτλου οροεξουδετέρωσης $\geq 5,5 \log_2$	Ενέσιμο γαλάκτωμα	Βοοειδή	Υποδόρια χρήση
Ιρλανδία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Κάθε δόση των 2 ml περιέχει: Αδρανοποιημένο βόειο ερπητοϊό τύπου 1 (BoHV-1) με γλυκοπρωτεΐνη E (gE), στέλεχος Difinac, για επαγωγή γεωμετρικού μέσου τίτλου οροεξουδετέρωσης $\geq 5,5 \log_2$	Ενέσιμο γαλάκτωμα	Βοοειδή	Υποδόρια χρήση

Κράτος-μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Είδος ζώων	Οδός χορήγησης
Ιταλία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Κάθε δόση των 2 ml περιέχει: Αδρανοποιημένο βόειο ερπητοϊό τύπου 1 (BoHV-1) με γλυκοπρωτεΐνη E (gE), στέλεχος Difinac, για επαγωγή γεωμετρικού μέσου τίτλου οροεξουδετέρωσης $\geq 5,5 \log_2$	Ενέσιμο γαλάκτωμα	Βοοειδή	Υποδόρια χρήση
Ολλανδία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Κάθε δόση των 2 ml περιέχει: Αδρανοποιημένο βόειο ερπητοϊό τύπου 1 (BoHV-1) με γλυκοπρωτεΐνη E (gE), στέλεχος Difinac, για επαγωγή γεωμετρικού μέσου τίτλου οροεξουδετέρωσης $\geq 5,5 \log_2$	Ενέσιμο γαλάκτωμα	Βοοειδή	Υποδόρια χρήση
Πολωνία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Κάθε δόση των 2 ml περιέχει: Αδρανοποιημένο βόειο ερπητοϊό τύπου 1 (BoHV-1) με γλυκοπρωτεΐνη E (gE), στέλεχος Difinac, για επαγωγή γεωμετρικού μέσου τίτλου οροεξουδετέρωσης $\geq 5,5 \log_2$	Ενέσιμο γαλάκτωμα	Βοοειδή	Υποδόρια χρήση

Κράτος-μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Είδος ζώων	Οδός χορήγησης
Πορτογαλία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Κάθε δόση των 2 ml περιέχει: Αδρανοποιημένο βόειο ερπητοϊό τύπου 1 (BoHV-1) με γλυκοπρωτεΐνη E (gE), στέλεχος Difinac, για επαγωγή γεωμετρικού μέσου τίτλου οροεξουδετέρωσης $\geq 5,5 \log_2$	Ενέσιμο γαλάκτωμα	Βοοειδή	Υποδόρια χρήση
Ρουμανία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Κάθε δόση των 2 ml περιέχει: Αδρανοποιημένο βόειο ερπητοϊό τύπου 1 (BoHV-1) με γλυκοπρωτεΐνη E (gE), στέλεχος Difinac, για επαγωγή γεωμετρικού μέσου τίτλου οροεξουδετέρωσης $\geq 5,5 \log_2$	Ενέσιμο γαλάκτωμα	Βοοειδή	Υποδόρια χρήση
Σλοβενία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Κάθε δόση των 2 ml περιέχει: Αδρανοποιημένο βόειο ερπητοϊό τύπου 1 (BoHV-1) με γλυκοπρωτεΐνη E (gE), στέλεχος Difinac, για επαγωγή γεωμετρικού μέσου τίτλου οροεξουδετέρωσης $\geq 5,5 \log_2$	Ενέσιμο γαλάκτωμα	Βοοειδή	Υποδόρια χρήση

Κράτος-μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Είδος ζώων	Οδός χορήγησης
Ισπανία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Κάθε δόση των 2 ml περιέχει: Αδρανοποιημένο βόειο ερπητοϊό τύπου 1 (BoHV-1) με γλυκοπρωτεΐνη E (gE), στέλεχος Difinac, για επαγωγή γεωμετρικού μέσου τίτλου οροεξουδετέρωσης $\geq 5,5 \log_2$	Ενέσιμο γαλάκτωμα	Βοοειδή	Υποδόρια χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Κάθε δόση των 2 ml περιέχει: Αδρανοποιημένο βόειο ερπητοϊό τύπου 1 (BoHV-1) με γλυκοπρωτεΐνη E (gE), στέλεχος Difinac, για επαγωγή γεωμετρικού μέσου τίτλου οροεξουδετέρωσης $\geq 5,5 \log_2$	Ενέσιμο γαλάκτωμα	Βοοειδή	Υποδόρια χρήση

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για τη χορήγηση των αδειών κυκλοφορίας

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του CattleMarker IBR Inactivated (βλέπε Παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Το CattleMarker IBR Inactivated ενέσιμο γαλάκτωμα για βοοειδή (στο εξής CattleMarker IBR Inactivated) είναι ένα αδρανικοποιημένο εμβόλιο κατά της λοιμώδους ρινοτραχειίτιδας των βοοειδών (IBR), το οποίο περιέχει αρνητικό στη γλυκοπρωτεΐνη Ε (gE) βόειο ερπητοϊό 1 (BoHV-1), στέλεχος Difivac. Το προϊόν ενδείκνυται για την ενεργητική ανοσοποίηση των οροαρνητικών βοοειδών από την ηλικία των 2 εβδομάδων, για τον περιορισμό των κλινικών σημείων (πυρεξία και κατάθλιψη) της IBR και της διάρκειας της διασποράς του ιού που προκαλείται από τη λοίμωξη από BoHV-1. Ενδείκνυται επίσης η ενεργητική ανοσοποίηση των θηλυκών βοοειδών από την ηλικία των 6 μηνών:

- για τον περιορισμό των κλινικών σημείων (πυρεξία και διάρκεια δύσπνοιας) της λοιμώδους ρινοτραχειίτιδας των βοοειδών (IBR) και της διασποράς του ιού που προκαλείται από τη λοίμωξη από BoHV-1.
- για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης των αποβολών που σχετίζονται με τη λοίμωξη από BoHV-1, οι οποίες παρατηρούνται στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης κατόπιν προσβολής από τον ιό.

Η έναρξη και η διάρκεια της προστασίας στα οροαρνητικά βοοειδή από την ηλικία των 2 εβδομάδων είναι 2 εβδομάδες και 6 μήνες, αντίστοιχα, μετά την ολοκλήρωση του αρχικού εμβολιασμού.

Η έναρξη της προστασίας στα θηλυκά βοοειδή είναι 2 εβδομάδες ή 19 ημέρες πριν από την αναπαραγωγή ή τη γονιμοποίηση και η διάρκεια είναι 12 μήνες μετά τον αρχικό εμβολιασμό.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ), η εταιρεία Zoetis Belgium SA, υπέβαλε αίτηση αμοιβαίας αναγνώρισης της άδειας κυκλοφορίας που χορηγήθηκε από το Βέλγιο σύμφωνα με το άρθρο 32 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ. Στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, το Βέλγιο ενήργησε ως κράτος μέλος αναφοράς με ενδιαφερόμενα κράτη μέλη τη Βουλγαρία, τη Γαλλία, τη Γερμανία, το Ηνωμένο Βασίλειο, την Ιρλανδία, την Ισπανία, την Ιταλία, τις Κάτω Χώρες, την Κροατία, την Πολωνία, την Πορτογαλία, τη Ρουμανία και τη Σλοβενία.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, η Γερμανία εξέφρασε ανησυχία σχετικά με την ανοσολογική ασφάλεια του CattleMarker IBR Inactivated, επειδή το εν λόγω προϊόν έχει παρόμοια σύνθεση με το PregSure BVD, ένα εμβόλιο το οποίο έχει καταδειχτεί ότι δημιουργεί μια μακροχρόνια αλλογενή αντισωματική απόκριση, η οποία έχει συνδεθεί με τη νεογνική παγκυτταροπενία των βοοειδών (BNP), μια νεογνική αλλοάνοση νόσο, στους απογόνους των εμβολιασμένων μητέρων. Το CattleMarker IBR Inactivated παράγεται στην ίδια βόεια κυτταρική σειρά και ενισχύεται με το ίδιο ιδιαίτερος ισχυρό ενισχυτικό, το Procision-A, όπως το PregSure BVD.

Ο πιθανός κίνδυνος υποτροπής της BNP που συνδέεται με τη χρήση του εν λόγω εμβολίου στις έγκυες αγελάδες έχει αποτελέσει αντικείμενο εξέτασης από τον ΚΑΚ· ωστόσο, η Γερμανία έκρινε ότι ο προτεινόμενος χειρισμός των κινδύνων ήταν ανεπαρκής και ότι πρέπει να ξεκινήσει από τον ΚΑΚ μια μελέτη μεγάλης κλίμακας μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Τα ζητήματα αυτά δεν επιλύθηκαν και, ως εκ τούτου, η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για κτηνιατρική χρήση (CMD(v)) κίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 33 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ. Επειδή τα ζητήματα που ήγειρε η Γερμανία παρέμειναν ανεπίλυτα, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη δεν κατέληξαν σε συμφωνία σχετικά με την άδεια κυκλοφορίας του CattleMarker IBR Inactivated και, κατά συνέπεια, στις 29 Σεπτεμβρίου 2015 το ζήτημα παραπέμφθηκε στη CVMP βάσει του άρθρου 33 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ.

Ζητήθηκε από τη CVMP να εξετάσει τα ζητήματα που ήγειρε η Γερμανία και να αποφανθεί κατά πόσον θα πρέπει να χορηγηθούν άδειες κυκλοφορίας για το CattleMarker IBR Inactivated.

2. Αξιολόγηση των υποβληθέντων στοιχείων

Σύμφωνα με τον ορισμό της BNP, για να διαγνωσθεί η νόσος σε έναν μόσχο, πρέπει να πληρούνται τα ακόλουθα τρία κριτήρια: 1) Ο μόσχος πρέπει να είναι ηλικίας κάτω του 1 μηνός, 2) ο μόσχος πρέπει να έχει παγκυτταροπενία στο αίμα κατόπιν μυελικής απλασίας, 3) πρέπει να αποκλειστούν άλλες μη ανοσολογικές νόσοι/παθήσεις με παρόμοια κλινικά σημεία που περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση [όπως η ιογενής διάρροια των βοοειδών (BVD) που χρήζει θεραπείας με νιτροφουράνιο]. Κατά το παρελθόν, αρχικά οι επιδημιολογικές πληροφορίες και στη συνέχεια τα ταχέως αυξανόμενα δεδομένα της φαρμακοεπαγρύπνησης κατέγραψαν μια αύξηση στη συχνότητα αυτής της αλλοάνοσης αντίδρασης ανάμεσα στη μητέρα και το έμβρυο και τελικά τεκμηριώθηκε η στενή σχέση μεταξύ των περιπτώσεων εμφάνισης BNP και του επαναλαμβανόμενου εμβολιασμού των μητέρων με το PregSure BVD. Το 2010, λόγω αυτών των ανησυχιών, κινήθηκε η διαδικασία βάσει του άρθρου 78 της οδηγίας 2001/82/EK, στην οποία η CVMP απεφάνθη ότι, αν και η αιτιολογία της BNP δεν είχε ακόμα καθοριστεί, υπήρχαν στοιχεία που υποδήλωναν ότι το PregSure BVD μπορεί να σχετίζεται με την BNP και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του προϊόντος δεν ήταν ευνοϊκή. Με τις αποφάσεις της Επιτροπής 5694 της 10/08/2010 και 7077 της 07/10/2010 ανεστάλησαν οι άδειες κυκλοφορίας του PregSure BVD. Αργότερα, οι άδειες κυκλοφορίας του PregSure BVD ανακλήθηκαν από τον ΚΑΚ, την εταιρεία Pfizer (τώρα Zoetis), σε ολόκληρη την ΕΕ και το 2011 ανακλήθηκαν ακόμα και από χώρες εκτός ΕΕ, μετά τη δημοσιοποίηση αναφορών για περιστατικά BNP σε κοπάδια που εμβολιάστηκαν με PregSure BVD στη Νέα Ζηλανδία.

Παρόλα αυτά, κατά την αξιολόγηση που έγινε στο πλαίσιο της διαδικασίας βάσει του άρθρου 78 της οδηγίας 2001/82/EK η συχνότητα της BNP που προκλήθηκε από το PregSure BVD υπολογίστηκε περίπου στο 0,01% από τη CVMP. Η επιδημιολογία της νόσου είναι δύσκολο να περιγραφεί, επειδή τα αποτελέσματα ενδέχεται να έχουν επηρεαστεί από μια σειρά πιθανών σφαλμάτων. Υπάρχουν μεγάλες αποκλίσεις στις αναφορές φαρμακοεπαγρύπνησης και είναι δύσκολο να διαπιστωθεί εάν σχετίζονται με πραγματικές αποκλίσεις της συχνότητας εμφάνισης της BNP ή οφείλονται στις διαφορές των πληροφοριών που συλλέχθηκαν για την πάθηση.

Ο πιθανός κίνδυνος πρόκλησης BNP που προέρχεται από την ενδεδωγμένη χρήση του CattleMarker IBR Inactivated σχετίζεται με τη σύνθεση και την παρασκευή του εμβολίου, ειδικότερα δε με την ποσότητα των αντιγόνων που δεν σχετίζονται με τη δραστική ουσία (ANAS), και επίσης συνδέεται με τη χρήση του εμβολίου σε θηλυκά βοοειδή που υποβάλλονται σε επαναλαμβανόμενους εμβολιασμούς. Το CattleMarker IBR Inactivated έχει το ίδιο ιδιαίτερος ισχυρό ενισχυτικό, το Procision-A, και αναπτύσσεται πάνω στην ίδια βόειο νεφρική κυτταρική σειρά (MDBK), όπως το PregSure BVD.

Ωστόσο, η διαδικασία παρασκευής του CattleMarker IBR Inactivated έχει ως αποτέλεσμα μια μικρότερη ποσότητα υπολειμμάτων ANAS (π.χ. νεκρά κύτταρα MDBK) συγκριτικά με το PregSure BVD. Στην παραγωγική διαδικασία έχει ενσωματωθεί ένα στάδιο διήθησης, στο οποίο χρησιμοποιούνται τρεις μεμβράνες διήθησης για τον καθαρισμό των παρασκευασμάτων αντιγόνου. Έχουν παρασχεθεί δεδομένα προκειμένου να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα του σταδίου διήθησης. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το συνολικό πρωτεϊνικό περιεχόμενο ανά ml είναι υψηλότερο στις παρτίδες αντιγόνου BVDV-1 συγκριτικά με τις παρτίδες αντιγόνου BoHV-1. Σε μια μελέτη υπερανοσοποίησης καταδείχτηκε ότι τα υπολείπόμενα ANAS από τη διαδικασία παρασκευής του CattleMarker IBR Inactivated δεν ενεργοποίησαν την παραγωγή αλλοαντισωμάτων σε επίπεδο παρόμοιο με αυτό των ζώων που υπερανοσοποιήθηκαν με PregSure BVD.

Επιπλέον, ο ΚΑΚ δεσμεύτηκε, μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, να ορίσει ένα μέγιστο επίπεδο ολικών πρωτεϊνών για την απελευθέρωση των παρτίδων και να διενεργήσει δύο πρόσθετες μελέτες προκειμένου να εξεταστούν πιθανές αλληλεπιδράσεις των εμβολιασμών με CattleMarker IBR Inactivated

σε ζώα που προηγουμένως είχαν εμβολιαστεί με PregSure BVD ή άλλα εμβόλια. Επιπρόσθετα, έχει προταθεί μια στρατηγική επιτήρησης και παρακολούθησης, η οποία μαζί με τις προτεινόμενες μελέτες θεωρείται επαρκής και ανάλογη του αναγνωρισμένου κινδύνου. Μια προοπτική μελέτη μεγάλης κλίμακας μετά την κυκλοφορία στην αγορά θεωρείται λιγότερο αποτελεσματική για τον χαρακτηρισμό του επιπέδου της BNP ως αποδεκτού ή μη, σε σύγκριση με την προτεινόμενη στρατηγική επιτήρησης και παρακολούθησης, επειδή ο αριθμός των ζώων που πρέπει να περιληφθούν σε μια τέτοια μελέτη θα ανερχόταν σε αρκετές χιλιάδες (λόγω της εκτιμώμενης συχνότητας της BNP περίπου στο 0,01%) και το αναμενόμενο χρονικό διάστημα για την εμφάνιση περιστατικών BNP κατόπιν του εμβολιασμού δεν θα ήταν μικρότερο. Τα προτεινόμενα μέτρα, τα οποία θα συμπεριληφθούν στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, θεωρούνται ως ανάλογα και ως ο αποτελεσματικότερος τρόπος αντιμετώπισης του κινδύνου από BNP.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Αξιολόγηση οφέλους

Τα εμβόλια είναι σημαντικά εργαλεία για την καταπολέμηση της λοίμωξης από τον βόειο ερπητοϊό τύπου 1, η εμφάνιση της οποίας πρέπει να κοινοποιείται υποχρεωτικά σε αρκετά κράτη μέλη, π.χ. Αυστρία, Γερμανία, Δανία. Τα εμβόλια IBR από τα οποία έχει αφαιρεθεί η gE, όπως το CattleMarker IBR Inactivated, είναι «εμβόλια DIVA» (διαφοροποίηση των μολυσμένων από τα εμβολιασμένα ζώα). Αρκετά ζωντανά και αδρανοποιημένα ιχνηθετημένα εμβόλια για την IBR έχουν λάβει έγκριση και χρησιμοποιούνται με επιτυχία σε ολόκληρη την ΕΕ. Λόγω της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των εμβολίων IBR από τα οποία έχει αφαιρεθεί η gE και επί του παρόντος κυκλοφορούν στην αγορά, έχει σημειωθεί ικανοποιητική πρόοδος στην καταπολέμηση της IBR και αρκετές ευρωπαϊκές χώρες κινούνται προς την κατεύθυνση απαλλαγής από τον BoHV-1.

Το CattleMarker IBR Inactivated πληροί τα κριτήρια για ένα αποτελεσματικό ιχνηθετημένο εμβόλιο IBR και προσφέρει πλήρες θεραπευτικό όφελος.

Αξιολόγηση κινδύνου

Η BNP είναι μια νόσος που μπορεί να προκαλέσει το θάνατο στους νεογέννητους μόσχους και έχει αναπαραχθεί πειραματικά με την πρόσληψη πρωτογάλατος από μητέρες που έχουν αλλοαντισώματα. Η συχνότητα της πάθησης αυτής είχε ενταθεί δραματικά από τον εμβολιασμό με PregSure BVD κατά τη δεκαετία του 2000, οδηγώντας σε μια ισχυρή σύνδεση μεταξύ της εμφάνισης της BNP και της χρήσης του PregSure BVD· ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης της BNP που προκαλείται από τον εμβολιασμό με PregSure BVD δεν έχει καθοριστεί με ακρίβεια και κυμαίνεται από 5% έως 0,004%, ανάλογα με την πηγή· η CVMP υπολόγισε τη συχνότητα αυτή περίπου στο 0,01% κατά τη διάρκεια της διαδικασίας βάσει του άρθρου 78. Το CattleMarker IBR Inactivated περιέχει το ίδιο ενισχυτικό με το PregSure BVD, το Procision-A, και η παραγωγή του ιού χρησιμοποιεί επίσης βόειο νεφρική κυτταρική σειρά (MDBK). Η σύνδεση μεταξύ της BNP και της αλλοάνοσης αντίδρασης στα αντιγόνα που δεν σχετίζονται με τη δραστική ουσία (ANAS) (π.χ. αντιγόνα που προέρχονται από βόειο νεφρική κυτταρική σειρά και αντιγονικές ουσίες που παραμένουν από τη διαδικασία παρασκευής) είναι ευρέως αποδεκτή. Έχουν παρασχεθεί δεδομένα προκειμένου να καταδειχθεί ότι το CattleMarker IBR Inactivated, σε αντίθεση με το PregSure BVD, έχει στο τελικό προϊόν μειωμένη ανοσολογικά σημαντική ποσότητα ANAS που παραμένουν από τη διαδικασία παρασκευής πάνω στη βόειο νεφρική κυτταρική σειρά. Σε μια μελέτη υπερανοσοποίησης οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις με CattleMarker IBR Inactivated δεν ενεργοποίησαν την παραγωγή αλλοαντισωμάτων σε επίπεδο παρόμοιο με αυτό των ζώων που υπερανοσοποιήθηκαν με PregSure BVD. Ωστόσο, παραμένει η ανησυχία και ο ΚΑΚ δεσμεύτηκε να ερευνήσει περαιτέρω το αποτέλεσμα αυτό με δύο πρόσθετες παρόμοιες μελέτες. Τέλος, συγκριτικά με τα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με την απόκριση αλλοαντισωμάτων που ενεργοποιείται από άλλα εμβόλια που κυκλοφορούν στην αγορά, ο κίνδυνος BNP για το CattleMarker IBR Inactivated φαίνεται ότι είναι σημαντικά χαμηλότερος σε σχέση με το PregSure BVD.

Δεν εκφράστηκε άλλη ανησυχία από το κράτος μέλος αναφοράς.

Μέτρα διαχείρισης του κινδύνου

Ο ΚΑΚ πρότεινε ένα πρόγραμμα επιτήρησης της φαρμακοεπαγρύπνησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά, χρησιμοποιώντας τα συνήθη συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης, για την παρακολούθηση των ζώων που εμβολιάστηκαν με CattleMarker IBR Inactivated. Ο ΚΑΚ δεσμεύτηκε να διεξάγει ενδελεχείς έρευνες για κάθε περιστατικό θνησιμότητας άγνωστης αιτιολογίας σε απογόνους εμβολιασμένων ζώων μετά από καταγεγραμμένη χρήση εμβολίων. Τα μέτρα αυτά είναι ανάλογα με τον κίνδυνο BNP και περιλαμβάνουν όλες τις τρέχουσες πληροφορίες που έχουν συγκεντρωθεί σχετικά με τη BNP από το περιστατικό με το PregSure BVD. Δεδομένου ότι η συχνότητα εμφάνισης BNP αναμένεται να είναι αρκετά χαμηλότερη του 0,01% (συχνότητα BNP για το PregSure BVD), τα εν λόγω μέτρα που θα συμπεριλαμβάνονται στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ), θεωρούνται ως ο αποτελεσματικότερος τρόπος αντιμετώπισης αυτού του κινδύνου.

Αξιολόγηση της συνολικής σχέσης οφέλους-κινδύνου

Γενικά, η σχέση οφέλους-κινδύνου για το CattleMarker IBR Inactivated ενέσιμο γαλάκτωμα κρίνεται θετική, υπό την προϋπόθεση διενέργειας πρόσθετων μελετών και εφαρμογής περαιτέρω μέτρων που καθορίζονται στο ΣΔΚ.

Λόγοι για τη χορήγηση των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι

- Ο ΚΑΚ έχει παράσχει δεδομένα, τα οποία καταδεικνύουν ότι ο κίνδυνος πρόκλησης BNP από επαναλαμβανόμενες ενέσεις με το εμβόλιο CattleMarker IBR Inactivated είναι σημαντικά χαμηλότερος σε σχέση με το PregSure BVD.
- Ο ΚΑΚ έχει προτείνει μια σειρά μέτρων για την ποιότητα, την ελαχιστοποίηση του κινδύνου και την επιτήρηση, τα οποία θα συμπεριληφθούν στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου και θεωρούνται επαρκή και ανάλογα με τον αναγνωρισμένο κίνδυνο ανάπτυξης BNP.

η CVMP εισηγήθηκε τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας για το CattleMarker IBR Inactivated ενέσιμο γαλάκτωμα για βοοειδή, υπό τις προϋποθέσεις που αφορούν τις άδειες κυκλοφορίας, όπως καθορίζονται στο παράρτημα IV.

Παράρτημα ΙΙΙ

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης

Η ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης αποτελούν τις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τις εργασίες της ομάδας συντονισμού.

Παράρτημα IV

Όροι για τις άδειες κυκλοφορίας

Υπό τον συντονισμό του κράτους μέλους αναφοράς, οι εθνικές αρμόδιες αρχές οφείλουν να διασφαλίσουν ότι ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πληροί τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Ο κάτοχος αδείας κυκλοφορίας να διενεργήσει ελεγχόμενη εργαστηριακή μελέτη προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι η υπερανοσοποίηση βοοειδών με το CattleMarker IBR Inactivated δεν προκαλεί σημαντική αλλοαντισωματική απόκριση στα κύτταρα MHC-I και MDBK και επίσης να αξιολογήσει εάν ο εμβολιασμός με άλλα εμβόλια για βοοειδή, που παράγονται πάνω σε βόειες κυτταρικές σειρές και με υψηλή ποσότητα ANAS, ακολουθούμενος από αναμνηστικό εμβολιασμό με CattleMarker IBR Inactivated, οδηγεί σε σημαντική αύξηση των αλλοαντισωματικών τίτλων κατά των κυττάρων MHC-I και MDBK. Επειδή μπορεί να αναμένεται έλλειψη αλλοαντισωματικής απόκρισης που οδηγεί σε αρνητικά αποτελέσματα, πρέπει τα διαθέσιμα δεδομένα που αφορούν το PregSure BVD να συγκριθούν και με τον κατάλληλο εσωτερικό θετικό μάρτυρα. Για την αντιμετώπιση των ανησυχιών σχετικά με την αλλοαντισωματική απόκριση, ο κάτοχος αδείας κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι τα αποτελέσματα της μελέτης μπορούν να ερμηνευτούν με αξιόπιστο τρόπο. Πριν από τη διάθεση του CattleMarker IBR Inactivated στην αγορά της ΕΕ, τα αποτελέσματα πρέπει να υποβληθούν στις εθνικές αρμόδιες αρχές προκειμένου να αξιολογηθούν από τις αρχές προς ικανοποίησή τους.
- Ο κάτοχος αδείας κυκλοφορίας να διενεργήσει μια μελέτη για να αξιολογηθεί ο πιθανός αναμνηστικός εμβολιασμός με CattleMarker IBR Inactivated σχετικά με τυχόν MHC-I ή οψωνοποίηση των αλλοαντισωματικών αποκρίσεων σε βοοειδή που εμβολιάστηκαν προηγουμένως με PregSure BVD. Πριν από τη διάθεση του CattleMarker IBR Inactivated στην αγορά της ΕΕ, τα αποτελέσματα πρέπει να υποβληθούν στις εθνικές αρμόδιες αρχές προκειμένου να αξιολογηθούν από τις αρχές προς ικανοποίησή τους.
- Ο κάτοχος αδείας κυκλοφορίας να συμπεριλάβει στο τελικό προϊόν νέο προσδιορισμό του μέγιστου ολικού πρωτεϊνικού περιεχομένου. Για τον προσδιορισμό αυτόν, ο κάτοχος αδείας κυκλοφορίας οφείλει:
 - Να επιβεβαιώσει κλινικά το ανώτερο όριο για το ολικό πρωτεϊνικό περιεχόμενο. Η τιμή του ορίου πρέπει να είναι ίση ή μικρότερη της ποσότητας ολικής πρωτεΐνης του εμβολίου CattleMarker IBR που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη υπερανοσοποίησης 9134R-08-11-457.
 - Να δείξει ότι δεν υπάρχει αντίκτυπος της κλιμάκωσης (λαμβάνοντας υπόψη τη χειρότερη περίπτωση, δηλ. τη μέγιστη τιμή στην εμπορική παρτίδα) στην αποτελεσματικότητα από τη σταθερή μείωση του ολικού πρωτεϊνικού περιεχομένου.
 - Ο κάτοχος αδείας κυκλοφορίας πρέπει να εξετάσει την ανάπτυξη μιας μεθόδου για τον έλεγχο του πρωτεϊνικού περιεχομένου στο τελικό προϊόν.
- Ο κάτοχος αδείας κυκλοφορίας να εφαρμόσει ένα ενιαίο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, το οποίο θα περιλαμβάνει τα ακόλουθα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου και επιτήρησης:
 - Πριν από την κυκλοφορία του εμβολίου στην αγορά και, στη συνέχεια, ετησίως, να παρέχει ειδική εκπαίδευση στις ομάδες πώλησης και τις τεχνικές ομάδες βοοειδών σχετικά με την εικόνα ασφάλειας του προϊόντος CattleMarker IBR Inactivated, την BNP και τις υποχρεώσεις φαρμακοεπαγρύπνησης.
 - Να αποστέλλει επιστολή με πρόσθετες πληροφορίες σε όλους τους πελάτες που παραλαμβάνουν το CattleMarker IBR Inactivated για πρώτη φορά, προκειμένου να τους ενημερώσει για πιθανά περιστατικά BNP.

- Συγχρόνως με τα συνήθη συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης για την παρακολούθηση των ζώων που εμβολιάστηκαν με CattleMarker IBR Inactivated, να διεξάγει ενδεδειγμένες έρευνες για κάθε περιστατικό θνησιμότητας άγνωστης αιτιολογίας σε απογόνους εμβολιασμένων ζώων μετά από καταγεγραμμένη χρήση του CattleMarker IBR Inactivated. Οι μόσχοι που επιβεβαιωμένα νοσούν από BNP επίσης θα αξιολογηθούν για αλλοαντισώματα MHC-I.

Αυτές οι ενδεδειγμένες έρευνες περιλαμβάνουν τα εξής:

1. Αποκλεισμό μολυσματικής, τοξικής ή τυχόν άλλης αιτίας σε ζωντανά ζώα, ο οποίος πρέπει περαιτέρω να αναφερθεί λεπτομερώς στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου.
 2. Εάν ένα ζώο είναι νεκρό, η ιστοπαθολογική εξέταση του μυελού των οστών δείχνει τριγυμμική υποπλασία.
 3. Εάν ένα ζώο είναι ζωντανό, εν τω βάθει θρομβοπενία (με ή χωρίς ουδετεροπενία, λεμφοπενία και μη αναγεννητική αναιμία).
- Οι εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) να υποβάλλονται κάθε 6 μήνες για τα πρώτα 5 έτη διάθεσης του προϊόντος στο εμπόριο.
 - Να υπάρχει σχέδιο έκτακτης ανάγκης για την απίθανη περίπτωση που υπάρξουν αναφορές για BNP, στις οποίες περιλαμβάνονται μητέρες που εμβολιάστηκαν με CattleMarker IBR Inactivated.
 - Εφαρμογή των υπάρχουσών διαδικασιών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για την ανάκληση προϊόντων/παρτίδων. Εάν απαιτούνται προτάσεις για εναλλακτικά σχήματα ανοσοποίησης, ενδείξεις ή αντενδείξεις, τα ρυθμιστικά μέτρα πρέπει επίσης να εφαρμόζονται με συνέπεια ως προς τις κανονικές λειτουργικές πρακτικές για τις αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων και τις αποκλίσεις που συνδέονται με τα φάρμακα για κτηνιατρική χρήση.
 - Χρήση των υπάρχουσών πρακτικών για το πρωτόγαλα σε περίπτωση BNP και ανάπτυξη περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου για το πρωτόγαλα.

Οι επικαιροποιήσεις του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου πρέπει να προτείνονται όπως απαιτείται, αμέσως μόλις προκύψει κάποιο ζήτημα, διαφορετικά, το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου πρέπει να αναθεωρείται τουλάχιστον σε ετήσια βάση, σε συνδυασμό με την υποβολή ΕΠΠΑ.

Τα αποτελέσματα της προαναφερθείσας μελέτης πρέπει να υποβάλλονται στις αντίστοιχες εθνικές αρμόδιες αρχές προκειμένου να αξιολογηθούν πριν από την κυκλοφορία του CattleMarker IBR Inactivated στην αγορά της ΕΕ και εντός 24 μηνών από την έκδοση της απόφασης της Επιτροπής. Το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου πρέπει να υποβάλλεται στις αρμόδιες εθνικές αρχές εντός 6 μηνών από την έκδοση της απόφασης της Επιτροπής και να διατηρείται έως ότου οι ενδιαφερόμενες αρμόδιες εθνικές αρχές κρίνουν ότι η εικόνα κινδύνου του προϊόντος είναι επαρκώς χαρακτηρισμένη και ότι έχουν εφαρμοστεί όλα τα κατάλληλα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου και επιτήρησης.