

ANNEXE I

**NOM, FORME PHARMACEUTIQUE, DOSAGE DU MÉDICAMENT, ESPÈCE ANIMALE,
VOIES D'ADMINISTRATION ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

État membre	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie du produit	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce animale	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée
Autriche	Intervet Deutschland GmbH Feldstrasse 1a DE-85716 Unterschleissheim Allemagne Tél. : +49 (89) 310 062 59 Fax : +49 (89) 310 03 27	Bovilis BVD-MD	Suspension injectable	Pour une dose de 2 ml : 50 unités ELISA, induisant au moins 4,6 log ² unités VN	Bovins	Injection intramusculaire. (Les calendriers d'immunisation sont fournis dans la notice du produit.)	Une dose = 2 ml
Belgique	Intervet Belgium Bedrijvenlaan 7 B-2800 Mechelen Belgique Tél. : +32 (15) 436 728 Fax : +32 (15) 436 733	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus
Bulgarie	Intervet Bulgaria EOOD 7, Iskarsko shoes blvd BG-1528 Sofia Bulgarie Tél. : +359 (2) 970 1070 Fax : +359 (2) 971 0900	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus
Chypre	Medivet Suppliers Ltd 87c Aglandjias Avenue PO Box 20932 CY-1665 Nicosia Chypre Tél. : +357 223 366 05 Fax : +357 223 366 07	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus

État membre	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie du produit	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce animale	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée
République tchèque	Intervet s.r.o. Zlicin Business Centre Na Radosti 413 CZ-155 21 Prague 5 République tchèque Tél. : +420 (2) 333 440 25 Fax : +420 (2) 333 440 22	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus
Danemark	Intervet Danmark AS PO Box 66 Literbuen 9 DK-2740 Skovlunde Danemark Tél. : +45 (44) 546 900 Fax : +45 (44) 531 955	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus
Estonie	Intervet Baltic States Vasario 16-osios 9-6A LT-Kauna 3000 Lituanie Tél. : +370 373 216 60 Fax : +370 372 012 93	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus
France	Intervet S.A. Rue Olivier de Serres Angers Technopole BP 17144 49071 Beaucouzé Cedex France Tél. : +33 (2) 412 283 83 Fax : +33 (2) 412 283 00	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus

État membre	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie du produit	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce animale	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée
Allemagne	Intervet Deutschland GmbH Feldstrasse 1a DE-85716 Unterschleissheim Allemagne Tél. : +49 (89) 310 062 59 Fax : +49 (89) 310 03 27	Bovilis BVD-MD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus
Grèce	Intervet Hellas S.A. 3, Papparigopoulou Street GR-152 32 Halandri Athens Grèce Tél. : +30 (210) 689 0411 Fax : +30 (210) 683 2523	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus
Hongrie	Intervet Hungaria Kft. Budapest 1095 HU-Boráros tér. 7/2. 7.e.13 Hongrie Tél. : +36 (1) 456 3090 Fax : +36 (1) 456 3099	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus
Irlande	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IR-Dublin 24 Irlande Tél. : +353 (1) 463 7330 Fax : +353 (1) 451 1906	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus

État membre	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie du produit	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce animale	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée
Italie	Intervet Italia S.r.l. Via W. Tobagi 7 IT-20068 Peschiera Borromeo – Milano Italie Tél. : +39 (02) 516 861 Fax : +39 (02) 516 866 87	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus
Lettonie	Intervet Baltic States Vasario 16-osios 9-6A LT-Kauna 3000 Lituanie Tél. : +370 373 216 60 Fax : +370 372 012 93	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus
Lituanie	Intervet Baltic States Vasario 16-osios 9-6A LT-Kauna 3000 Lituanie Tél. : +370 373 216 60 Fax : +370 372 012 93	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus
Luxembourg	Intervet Belgium Bedrijvenlaan 7 B-2800 Mechelen Belgique Tél. : +32 (15) 436 728 Fax : +32 (15) 436 733	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus

État membre	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie du produit	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce animale	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée
Pays Bas	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays Bas Tél. : + 31 485 587 652 Fax : + 31 485 587 653	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus
Pologne	Intervet International BV Sp. z.o.o. Przedstawicielstwo w Polsce ul. Wybrzeze Gdynskie 6c PL-01-531 Warszawa Pologne Tél. : +48 (22) 620 1147 Fax : +48 (22) 620 2935	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus
Portugal	Intervet Portuguesa Ltd. Estrada Nacional 249, Km 14,2 PT-2725-397 Mem Martins Codes Portugal Tél. : +351 (21) 922 83 00 Fax : +351 (21) 920 22 31	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus
Slovaquie	Representative of Intervet in the Slovak Rep. Palarikova 16 SK-040 01 Kosice Slovaquie Tél. : +421 (55) 676 9405 Fax : +421 (55) 676 9873	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus

État membre	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie du produit	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce animale	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée
Slovénie	Intervet International Podružnica Krizna 10 SI-1000 Ljubljana Slovénie Tél. : +386 (15) 417 567 Fax : +386 (15) 233 567	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus
Espagne	Laboratorios Intervet, S.A. Poligono Industrial "El Montalva" Apartado 3006 ES-37080 Salamanca Espagne Tél. : +34 (923) 190 345 Fax : +34 (923) 190 347	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus
Royaume-Uni	Intervet UK Ltd. Walton Manor Walton Milton Keynes Buckinghamshire MK7 7AJ Royaume-Uni Tél. : +44 (1908) 665 050 Fax : +44 (1908) 664 778	Bovilis BVD	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus

ANNEXE II
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

1. Introduction et contexte

Bovilis BVD a été autorisé pour la première fois en Allemagne, le 6 mai 1998 (sous le nom Bovilis BVD-MD). La procédure de reconnaissance mutuelle initiale s'est terminée le 24 juin 1999, date à laquelle 11 autres États membres ont autorisé le produit. La première procédure de renouvellement pour le vaccin a abouti en juin 2004.

En mars 2006, Intervet a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché pour ce vaccin, suite à l'utilisation répétée de la procédure de reconnaissance mutuelle, pour le Danemark, la Pologne, la Slovaquie et la Slovénie, l'Allemagne étant l'État membre de référence. La demande a été déposée conformément à l'article 12, paragraphe 3, de la directive n° 2001/82/CE en tant que demande indépendante. La procédure a été lancée le 13 mars 2006.

Au 90^e jour de la procédure de reconnaissance mutuelle, le 2 août 2006, le Danemark a refusé d'accorder une autorisation de mise sur le marché en faisant valoir que le produit représente un risque sérieux pour la santé animale. L'affaire a été portée devant le groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (usage vétérinaire), le CMD(v), pour une procédure de 60 jours dans le cadre de l'article 33, paragraphe 1, de la directive n° 2001/82/CE, telle qu'amendée. Cette procédure a été lancée le 21 août 2006 et s'est achevée le 20 octobre 2006. Le CMD(v) n'est pas parvenu à un consensus au 60^e jour de cette procédure, concernant les points faisant l'objet d'un refus par le Danemark. Par conséquent, le 31 octobre 2006, l'Allemagne a informé l'EMEA que le CMD(v) n'était pas parvenu à un accord sur Bovilis BVD. Conformément à l'article 33, paragraphe 4, de la directive n° 2001/82/CE du Conseil, telle qu'amendée, le dossier a été confié au comité des médicaments vétérinaires (CVMP).

Le Danemark considère que le programme de tests proposé pour prouver l'absence d'agents externes est insuffisant pour garantir que Bovilis BVD n'interférera pas avec les campagnes d'éradication nationale pour certaines maladies animales; il s'ensuit que l'évaluation bénéfique/risque pour Bovilis BVD est négative et que l'autorisation du produit pourrait présenter un risque sérieux pour la santé animale.

Lors de sa réunion de novembre 2006, le CVMP a déclenché une procédure de saisine conformément à l'article 33, paragraphe 4, de la directive n° 2001/82/CE, telle qu'amendée, pour Bovilis BVD. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir toutes les données en sa possession afin de justifier un ratio bénéfique/risque positif pour l'animal traité.

2. Discussion

Les bénéfices du vaccin Bovilis BVD sont acceptés. Le risque de contamination accidentelle par les virus de la fièvre aphteuse, de la rhinotrachéite infectieuse bovine, de la leucose bovine et de la maladie de la langue bleue est considéré comme faible ; par conséquent, le risque de séroconversion envers les agents énumérés est également considéré comme faible.

Bien que les conséquences d'une séroconversion accidentelle envers les agents externes répertoriés soient susceptibles d'endommager le statut de la santé animale d'un pays exempt des quatre maladies en question, l'évaluation bénéfique/risque reste positive du fait d'un faible risque de contamination du produit.

Il convient de noter que la première autorisation de mise sur le marché dans l'UE pour Bovilis BVD a été accordée en 1998 et que le vaccin est actuellement autorisé dans 14 États membres de l'UE. Ce vaccin a été utilisé pendant de nombreuses années et aucun effet indésirable ne lui a été associé.

Il existe un faible risque de contamination par des agents externes provenant de diverses sources. Les facteurs déterminant la sécurité du produit sont les mesures appliquées aux procédés de production et de contrôle. En ce qui concerne les bénéfices potentiels ou la réalisation d'autres tests supplémentaires, il est avéré que l'efficacité des tests sur les lots finaux pour la détection des défauts est très variable, en fonction du type de défaut ; aussi est-il préférable d'introduire la qualité dans l'ensemble du processus plutôt que de se reposer sur les tests des produits finis. Aucun argument scientifique n'est disponible concernant l'éventualité selon laquelle les tests supplémentaires réduisent le risque d'une séroconversion induite par le vaccin. Au contraire, il est avéré qu'il faut tester un nombre très élevé d'échantillons pour détecter un faible taux de défauts. Au vu de toutes les mesures ayant été prises, il est très improbable que se produise une quelconque contamination de Bovilis BVD, dans un premier temps, et, dans un deuxième temps, qu'une telle contamination débouche sur une séroconversion, même chez un nombre limité d'animaux vaccinés. La probabilité qu'une telle contamination soit identifiée par le test proposé par l'agence du médicament danoise est encore plus faible. La valeur ajoutée d'un test supplémentaire visant à détecter cette possibilité dans les vaccins inactivés est extrêmement faible.

Sur la base des exigences actuelles et des mesures de protection appropriées (ex. : bonnes pratiques de fabrication), le CVMP conclut que le demandeur a pris les mesures adéquates pour garantir la qualité et la sécurité de Bovilis BVD.

3. Conclusions et recommandations

La probabilité de contamination du vaccin Bovilis BVD et la probabilité subséquente de séroconversion par ces éventuels contaminants étant extrêmement faibles, l'avantage que présente un test supplémentaire de dépistage d'agents externes sur le produit fini (méthode sérologique) est considéré comme négligeable.

Les tests supplémentaires (qui requièrent l'utilisation d'animaux) constitueraient une mesure disproportionnée au regard des effets positifs pouvant être obtenus avec ce vaccin.

Par conséquent, l'exigence du Danemark est considérée comme injustifiée.

Le virus de la fièvre aphteuse est presque inexistant en Europe occidentale et la maladie de la langue bleue, même si son statut a récemment évolué, n'est ni omniprésent ni endémique dans la majorité de l'UE, de sorte que, pour ces 2 agents, les risques pratiques devraient être plus faibles. La rhinotrachéite infectieuse bovine et la leucose bovine sont plus présentes mais les mesures décrites ci-après ont été assez bien acceptées dans la majorité des États membres pour garantir un risque négligeable.

En général, l'absence d'agents externes dans les vaccins peut être garantie par :

1. La conformité aux bonnes pratiques de fabrication du système de production.
2. Le dépistage des agents externes dans les matières premières.
3. Le dépistage des agents externes dans des lots de produits finis, si nécessaire.

La production et les tests du vaccin Bovilis BVD sont conformes aux dispositions de la directive n° 2001/82/CE, aux recommandations appropriées de l'UE et aux monographies de la pharmacopée européenne.

En conclusion, le CVMP émet l'avis suivant :

- la production du vaccin Bovilis BVD est conforme aux exigences des bonnes pratiques de fabrication;
- le dépistage des agents externes dans les matières premières est effectué conformément aux exigences appropriées;

- le dépistage des agents externes dans les lots finis de Bovilis BVD pour les virus de la fièvre aphteuse, de la rhinotrachéite infectieuse bovine, de la leucose bovine et de la maladie de la langue bleue n'est pas requis dans les monographies correspondantes.

Par conséquent, la demande de tests supplémentaires sur les agents externes n'est pas justifiée scientifiquement pour Bovilis BVD.

Le CVMP a noté des incohérences (concernant le dépistage des agents externes) dans les monographies de la Pharmacopée européenne pour les vaccins inactivés destinés aux bovins et a écrit à l'EDQM afin que ce problème soit réglé.

Le CVMP a conclu que le rapport bénéfice/risque pour Bovilis BVD est favorable.

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides correspondent aux versions finales obtenues au cours de la procédure du groupe de coordination.