

**BIJLAGE I**

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE, DIERSOORTEN,  
TOEDIENINGSWEGEN EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Lidstaat	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie van toediening en toedieningsweg	Aanbevolen dosis
Oostenrijk	Intervet Deutschland GmbH Feldstrasse 1a DE-85716 Unterschleissheim Duitsland Tel.: +49 (89) 310 062 59 Fax: +49 (89) 310 03 27	Bovilis BVD-MD	Suspensie voor injectie	Per dosis van 2 ml: 50 ELISA-eenheden, voor inductie van $\geq 4,6 \log_2$ VN-eenheden	Rundvee	Intramusculaire injectie  (Immunisatieschema's staan in de productinformatie vermeld.)	Eén dosis = 2 ml
België	Intervet Belgium Bedrijvenlaan 7 B-2800 Mechelen België Tel.: +32 (15) 436 728 Fax: +32 (15) 436 733	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem
Bulgarije	Intervet Bulgaria EOOD 7, Iskarsko shoes blvd BG-1528 Sofia Bulgarije Tel.: +359 (2) 970 1070 Fax: +359 (2) 971 0900	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem
Cyprus	Medivet Suppliers Ltd 87c Aglandjias Avenue PO Box 20932 CY-1665 Nicosia Cyprus Tel.: +357 223 366 05 Fax: +357 223 366 07	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem

Lidstaat	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie van toediening en toedieningsweg	Aanbevolen dosis
Tsjechië	Intervet s.r.o. Zlicin Business Centre Na Radosti 413 CZ-155 21 Praag 5 Tsjechië Tel.: +420 (2) 333 440 25 Fax: +420 (2) 333 440 22	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem
Denemarken	Intervet Danmark AS Postboks 66 Literbuen 9 DK-2740 Skovlunde Denemarken Tel.: +45 (44) 546 900 Fax: +45 (44) 531 955	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem
Estland	Intervet Baltic States Vasario 16-osios 9-6A LT-Kaunas 3000 Litouwen Tel.: +370 373 216 60 Fax: +370 372 012 93	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem
Frankrijk	Intervet S.A. Rue Olivier de Serres Angers Technopole BP 17144 FR-49071 Beaucouzé Cedex Frankrijk Tel.: +33 (2) 412 283 83 Fax: +33 (2) 412 283 00	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem

Lidstaat	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie van toediening en toedieningsweg	Aanbevolen dosis
Duitsland	Intervet Deutschland GmbH Feldstrasse 1a DE-85716 Unterschleissheim Duitsland Tel.: +49 (89) 310 062 59 Fax: +49 (89) 310 03 27	Bovilis BVD-MD	idem	idem	idem	idem	idem
Griekenland	Intervet Hellas S.A. 3, Paparigopoulou Street GR-152 32 Halandri Athene Griekenland Tel.: +30 (210) 689 0411 Fax: +30 (210) 683 2523	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem
Hongarije	Intervet Hungaria Kft. Budapest 1095 HU-Boráros tér. 7/2. 7.e.13 Hongarije Tel.: +36 (1) 456 3090 Fax: +36 (1) 456 3099	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem
Ierland	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IR-Dublin 24 Ierland Tel.: +353 (1) 463 7330 Fax: +353 (1) 451 1906	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem

Lidstaat	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie van toediening en toedieningsweg	Aanbevolen dosis
Italië	Intervet Italia S.r.l. Via W. Tobagi 7 IT-20068 Peschiera Borromeo – Milano Italië Tel.: +39 (02) 516 861 Fax: +39 (02) 516 866 87	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem
Letland	Intervet Baltic States Vasario 16-osios 9-6A LT-Kaunas 3000 Litouwen Tel.: +370 373 216 60 Fax: +370 372 012 93	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem
Litouwen	Intervet Baltic States Vasario 16-osios 9-6A LT-Kaunas 3000 Litouwen Tel.: +370 373 216 60 Fax: +370 372 012 93	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem
Luxemburg	Intervet Belgium Bedrijvenlaan 7 B-2800 Mechelen België Tel.: +32 (15) 436 728 Fax: +32 (15) 436 733	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem

Lidstaat	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie van toediening en toedieningsweg	Aanbevolen dosis
Nederland	Intervet International B.V. Wim de Korverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer Nederland Tel.: + 31 485 587 652 Fax: + 31 485 587 653	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem
Polen	Intervet International BV Sp. z.o.o. Przedstawicielstwo w Polsce ul. Wybrzeze Gdynskie 6c PL-01-531 Warschau Polen Tel.: +48 (22) 620 1147 Fax: +48 (22) 620 2935	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem
Portugal	Intervet Portuguesa Ltd. Estrada Nacional 249, Km 14,2 PT-2725-397 Mem Martins Codes Portugal Tel.: +351 (21) 922 83 00 Fax: +351 (21) 920 22 31	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem
Slowakije	Representative of Intervet in the Slovak Rep. Palarikova 16 SK-040 01 Kosice Slowakije Tel.: +421 (55) 676 9405 Fax: +421 (55) 676 9873	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem

Lidstaat	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie van toediening en toedieningsweg	Aanbevolen dosis
Slovenië	Intervet International Podružnica Krizna 10 SI-1000 Ljubljana Slovenië Tel.: +386 (15) 417 567 Fax: +386 (15) 233 567	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem
Spanje	Laboratorios Intervet S.A. Poligono Industrial "El Montalva" Apartado 3006 ES-37080 Salamanca Spanje Tel.: +34 (923) 190 345 Fax: +34 (923) 190 347	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem
Verenigd Koninkrijk	Intervet UK Ltd. Walton Manor Walton Milton Keynes Buckinghamshire MK7 7AJ Verenigd Koninkrijk Tel.: +44 (1908) 665 050 Fax: +44 (1908) 664 778	Bovilis BVD	idem	idem	idem	idem	idem

**BIJLAGE II**  
**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES**



## **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES**

### **1. Inleiding en achtergrond**

Bovilis BVD is op 6 mei 1998 voor het eerst in Duitsland goedgekeurd (als Bovilis BVD-MD). De initiële procedure van wederzijdse erkenning werd afgerond op 24 juni 1999 en 11 andere lidstaten keurden op dat moment het middel goed. De eerste hernieuwingsprocedure voor het vaccin werd afgerond in juni 2004.

In maart 2006 diende Intervet vervolgens een aanvraag voor een handelsvergunning voor dit vaccin in na een procedure van wederzijdse erkenning voor herhaald gebruik, met Duitsland als rapporterende lidstaat voor Denemarken, Polen, Slowakije en Slovenië. De aanvraag werd ingediend overeenkomstig artikel 12, lid 3, van Richtlijn 2001/82/EG als zelfstandige aanvraag. De procedure werd gestart op 13 maart 2006.

Op dag 90 van de MRP (Mutual Recognition Procedure, procedure van wederzijdse erkenning), 2 augustus 2006, kon Denemarken niet instemmen met de toekenning van een vergunning voor het in de handel brengen, aangezien het van oordeel was dat het middel een potentieel ernstig risico betekende voor de diergezondheid. De zaak werd doorverwezen naar de Coördinatiegroep voor Mutual recognition and Decentralised procedures, CMD(v), voor een 60 dagen durende procedure overeenkomstig artikel 33, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd. Deze procedure ging van start op 21 augustus 2006 en werd afgerond op 20 oktober 2006. Op dag 60 van deze procedure had de CMD(v) nog geen overeenstemming weten te bereiken, aangezien de zorgen van Denemarken niet waren weggenomen. Duitsland informeerde daarop op 31 oktober 2006 het EMEA dat de CMD(v) er inzake Bovilis BVD niet in was geslaagd tot overeenstemming te komen. Overeenkomstig artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG van de Raad, zoals gewijzigd, is de zaak doorverwezen naar het CVMP.

Denemarken is van oordeel dat het voorgenomen testschema om vrijwaring van vreemde agentia aan te tonen ontoereikend is om ervan verzekerd te zijn dat Bovilis BVD hun nationale eradicatieprogramma's voor bepaalde dierziekten niet verstoort en dat daarom de baten/risicobeoordeling voor Bovilis BVD negatief uitvalt en goedkeuring van het middel een potentieel ernstig risico voor de diergezondheid betekent.

Tijdens de bijeenkomst van november 2006 startte het CVMP voor Bovilis BVD een verwijzingsprocedure onder artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd. Om een positieve baten/risicoverhouding voor het behandelde dier te rechtvaardigen moet de vergunninghouder alle ondersteunende gegevens aanleveren.

### **2. Discussie**

De voordelen van het Bovilis BVD-vaccin worden aanvaard. Geconcludeerd wordt dat het risico van accidentele besmetting met MKZV, IBRV, BLV en BTV laag is; de conclusie luidt dan ook dat het risico van seroconversie tegen de genoemde agentia laag is.

Hoewel de gevolgen van een accidentele seroconversie tegen de genoemde vreemde agentia de gezondheidstoestand van de dieren in een land dat vrij is van de vier gespecificeerde ziekten, zou schaden, blijft de baten/risicobeoordeling positief dankzij het lage risico van besmetting van het middel.

Opgemerkt dient te worden dat de eerste handelsvergunning voor de EU voor Bovilis BVD in 1998 werd toegekend en het vaccin op dit moment in 14 EU-lidstaten is goedgekeurd. Er is een jarenlange ervaring met het gebruik van dit vaccin en er zijn geen bekende bijwerkingen in verband gebracht met dit vaccin.

Er bestaat wel altijd een laag risico van besmetting met een vreemd agens afkomstig van allerlei bronnen. De factoren die de veiligheid van een middel bepalen, zijn de maatregelen die worden toegepast bij de productie- en controleprocedures. Ten aanzien van het mogelijke voordeel of anderszins door het uitvoeren van extra onderzoeken, is bekend dat de doelmatigheid van een laatste batchtest om gebreken aan het licht te brengen zeer wisselend is en dat het de voorkeur verdient om kwaliteit in het hele proces in te bouwen in plaats van te vertrouwen op het testen van het eindproduct. Er zijn geen wetenschappelijke argumenten die aangeven dat aanvullende tests het risico van door het vaccin geïnduceerde, mogelijke seroconversie zouden minimaliseren. Integendeel, het is bekend dat zeer grote aantallen steekproeven moeten worden getest om een laag niveau van gebreken op te sporen. Gezien alle genomen maatregelen is het uiterst onwaarschijnlijk dat er een verontreiniging van Bovilis BVD zou kunnen optreden en daarnaast dat een dergelijke verontreiniging uiteindelijk zou leiden tot seroconversie, zelfs in een klein aantal gevaccineerde dieren. De kans dat een dergelijke verontreiniging in de door het Deense Geneesmiddelenbureau voorgestelde test zou worden gesignaleerd, is zelfs nog kleiner. De toegevoegde waarde van nogmaals testen op dit kenmerk bij geïnactiveerde virale vaccins is uiterst gering.

Op grond van de huidige vereisten en de relevante voorzorgsmaatregelen (bijv. GMP) concludeert het CVMP dat de aanvrager voldoende maatregelen heeft genomen om de kwaliteit en veiligheid van Bovilis BVD te garanderen.

### **3. Conclusies en aanbevelingen**

Aangezien de waarschijnlijkheid van verontreiniging van het Bovilis BVD-vaccin en de daaruit volgende waarschijnlijkheid van seroconversie door dergelijke verontreinigende stoffen uiterst gering is, wordt het voordeel van aanvullend testen van het eindproduct op vreemde agentia (serologische methode) als verwaarloosbaar beschouwd.

Het extra testen (waarvoor dieren moeten worden gebruikt) zou dan ook een disproportionele maatregel zijn wanneer dit wordt afgezet tegen de positieve effecten die met dit vaccin kunnen worden verkregen.

Daarom wordt geoordeeld dat de Deense eis om deze testen uit te voeren ongerechtvaardigd is.

Het mond-en-klauwzeervirus is in essentie exotisch in West-Europa en blauwtongziekte komt ondanks een recente statusverandering in het grootste deel van de EU niet algemeen of endemisch voor, dus voor deze twee agentia zouden de praktische risico's lager moeten zijn. BLV en IBRV komen algemener voor maar de hieronder samengevatte maatregelen worden in de meeste lidstaten in het algemeen als voldoende beschouwd om het risico verwaarloosbaar te maken.

In het algemeen kan de afwezigheid van vreemde agentia in vaccins worden verzekerd door:

1. een productiesysteem dat voldoet aan GMP,
2. testen van grondstoffen op vreemde agentia,
3. indien nodig partijen van het voltooide middel testen op vreemde agentia.

De productie en het testen van Bovilis BVD-vaccin vindt plaats overeenkomstig de betreffende vereisten van Richtlijn 2001/82/EG, de van toepassing zijnde EU-richtlijnen en de betreffende monografieën van de Ph.Eur.

Samenvattend is het CVMP van mening dat:

- de productie van Bovilis BVD-vaccin voldoet aan de GMP-vereisten,
- het testen van grondstoffen op vreemde agentia wordt uitgevoerd volgens de relevante vereisten,
- het testen van voltooide partijen van Bovilis BVD op de vreemde agentia MKZV, BLV, BTV en IBRV volgens de betreffende monografieën niet vereist is.

Daarom is de aangevraagde vereiste van aanvullend gespecificeerd testen op vreemde agentia voor Bovilis BVD niet gerechtvaardigd.

Het CVMP heeft de inconsistenties (ten aanzien van het testen op vreemde agentia) in de Ph.Eur.-monografieën voor geïnactiveerde bovine vaccins opgemerkt en heeft het EDQM schriftelijk benaderd en gevraagd dit op te lossen.

Het CVMP is tot de conclusie gekomen dat de baten/risicoverhouding voor Bovilis BVD positief is.

**BIJLAGE III**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

De geldige samenvatting van de kenmerken van het product (SPC), de etikettering en de bijsluiter zijn de definitieve versies die werden opgesteld tijdens de procedure van de Coördinatiegroep.