

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkte van het diergeneesmiddel, diersoorten, toedieningsweg, aanvrager/houder van de vergunning in de lidstaten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doelsoort(en)	Toedieningsweg
België	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve België	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Elke dosis van 2 ml bevat: Geïnactiveerde boviene herpesvirus type 1 (BoHV-1) gE, Digivac-stam, voor het bekomen van een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie voor injectie	Runduren	Subcutaan gebruik
Bulgarije	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve België	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Elke dosis van 2 ml bevat: Geïnactiveerde boviene herpesvirus type 1 (BoHV-1) gE, Digivac-stam, voor het bekomen van een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie voor injectie	Runduren	Subcutaan gebruik
Kroatië	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve België	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Elke dosis van 2 ml bevat: Geïnactiveerde boviene herpesvirus type 1 (BoHV-1) gE, Digivac-stam, voor het bekomen van een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie voor injectie	Runduren	Subcutaan gebruik

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doelsoort(en)	Toedieningsweg
Frankrijk	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve België	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Elke dosis van 2 ml bevat: Geïnactiveerde boviene herpesvirus type 1 (BoHV-1) gE, Digivac- stam, voor het bekomen van een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie voor injectie	Runduren	Subcutaan gebruik
Duitsland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve België	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Elke dosis van 2 ml bevat: Geïnactiveerde boviene herpesvirus type 1 (BoHV-1) gE, Digivac- stam, voor het bekomen van een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie voor injectie	Runduren	Subcutaan gebruik
Ierland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve België	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Elke dosis van 2 ml bevat: Geïnactiveerde boviene herpesvirus type 1 (BoHV-1) gE, Digivac- stam, voor het bekomen van een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie voor injectie	Runduren	Subcutaan gebruik

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doelsoort(en)	Toedieningsweg
Italië	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve België	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Elke dosis van 2 ml bevat: Geïnactiveerde boviene herpesvirus type 1 (BoHV-1) gE, Digivac- stam, voor het bekomen van een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie voor injectie	Runduren	Subcutaan gebruik
Nederland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve België	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Elke dosis van 2 ml bevat: Geïnactiveerde boviene herpesvirus type 1 (BoHV-1) gE, Digivac- stam, voor het bekomen van een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie voor injectie	Runduren	Subcutaan gebruik
Polen	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve België	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Elke dosis van 2 ml bevat: Geïnactiveerde boviene herpesvirus type 1 (BoHV-1) gE, Digivac- stam, voor het bekomen van een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie voor injectie	Runduren	Subcutaan gebruik

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doelsoort(en)	Toedieningsweg
Portugal	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve België	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Elke dosis van 2 ml bevat: Geïnactiveerde boviene herpesvirus type 1 (BoHV-1) gE, Digivac- stam, voor het bekomen van een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie voor injectie	Runduren	Subcutaan gebruik
Roemenië	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve België	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Elke dosis van 2 ml bevat: Geïnactiveerde boviene herpesvirus type 1 (BoHV-1) gE, Digivac- stam, voor het bekomen van een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie voor injectie	Runduren	Subcutaan gebruik
Slovenië	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve België	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Elke dosis van 2 ml bevat: Geïnactiveerde boviene herpesvirus type 1 (BoHV-1) gE, Digivac- stam, voor het bekomen van een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie voor injectie	Runduren	Subcutaan gebruik

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doelsoort(en)	Toedieningsweg
Spanje	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve België	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Elke dosis van 2 ml bevat: Geïnactiveerde boviene herpesvirus type 1 (BoHV-1) gE, Digivac- stam, voor het bekomen van een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie voor injectie	Runduren	Subcutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve België	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Elke dosis van 2 ml bevat: Geïnactiveerde boviene herpesvirus type 1 (BoHV-1) gE, Digivac- stam, voor het bekomen van een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie voor injectie	Runduren	Subcutaan gebruik

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van CattleMarker IBR Inactivated (zie bijlage I)

1. Inleiding

CattleMarker IBR Inactivated emulsie voor injectie voor vee (hierna CattleMarker IBR Inactivated genoemd) is een geïnactiveerd vaccin tegen infectieuze boviene rhinotracheïtis (IBR) dat glycoproteïne E (gE)-negatief bovien herpesvirus type 1 (BoHV-1), Difivac-stam, bevat. Het product is geïndiceerd voor actieve immunisatie van seronegatief vee vanaf de leeftijd van twee weken ter vermindering van de klinische tekenen (pyrexie en depressie) van IBR en de duur van virale shedding als gevolg van BoHV-1-infectie. Actieve immunisatie van vrouwelijk vee vanaf de leeftijd van zes maanden is ook geïndiceerd:

- ter vermindering van de klinische tekenen (pyrexie en duur van dyspneu) van infectieuze boviene rhinotracheïtis en virale shedding als gevolg van BoHV-1-infectie;
- ter vermindering van de incidentie van abortussen in verband met BoHV-1-infecties zoals aangetoond gedurende het tweede trimester van de dracht na challenge.

Inwerkingtreding en duur van de bescherming voor het seronegatieve vee vanaf de leeftijd van twee weken is respectievelijk twee weken en zes maanden na voltooiing van de primaire vaccinatie.

Inwerkingtreding van de bescherming voor vrouwelijk vee is twee weken of 19 dagen voor dekking of inseminatie en de duur is twaalf maanden vanaf de primaire vaccinatie.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen, Zoetis Belgium SA, heeft een aanvraag ingediend voor wederzijdse erkenning van de vergunning voor het in de handel brengen die is verleend door België overeenkomstig artikel 32 van Richtlijn 2001/82/EG. Voor de procedure van wederzijdse erkenning trad België op als referentieland en Bulgarije, Duitsland, Frankrijk, Ierland, Italië, Kroatië, Nederland, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Spanje en het Verenigd Koninkrijk waren betrokken lidstaten.

Gedurende de procedure van wederzijdse erkenning werden door Duitsland bedenkingen geuit over de immunologische veiligheid van CattleMarker IBR Inactivated, aangezien de samenstelling van dit product vergelijkbaar is met PregSure BVD, een vaccin waarvan is aangetoond dat het een langdurige allogene antistofrespons induceert die in verband is gebracht met boviene neonatale pancytopenie (BNP), een neonatale allo-immuunziekte, in nakomelingen van gevaccineerde moederdieren.

CattleMarker IBR Inactivated is in dezelfde boviene cellijn geproduceerd en wordt ondersteund door hetzelfde zeer krachtige adjuvans, Procision-A, als PregSure BVD.

Het potentiële risico dat BNP terugkeert door gebruik van dit vaccin bij drachtige koeien is door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen aangepakt. Duitsland vond echter dat de voorgestelde beheersing van de risico's ontoereikend was en dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een grootschalig onderzoek dient in te stellen na de verlening van de vergunning. Aangezien deze kwesties onopgelost bleven, werd een verwijzingsprocedure krachtens artikel 33, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG gestart bij de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (veterinair) (CMD(v)). Omdat de door Duitsland ingebrachte bedenkingen nog niet opgelost waren, kwamen de betrokken lidstaten niet tot overeenstemming over de handelsvergunning voor CattleMarker IBR Inactivated en werd de kwestie daarom op 29 september 2015 verwezen naar het CVMP krachtens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG.

Het CVMP werd gevraagd om de door Duitsland ingebrachte kwesties te beoordelen en om te beslissen of de handelsvergunningen voor CattleMarker IBR Inactivated verleend kunnen worden.

2. Beoordeling van de ingediende gegevens

Volgens de definitie van BNP moet een kalf aan de volgende drie criteria voldoen om de diagnose BNP te krijgen: 1.) Het kalf is jonger dan één maand, 2.) het kalf heeft pancytopenie na beenmergplasie, 3.) andere niet-immuunziekten/aandoeningen met vergelijkbare klinische verschijnselen in de differentiële diagnose (zoals BVD, behandeling met nitrofuranen) dienen te worden uitgesloten. Uit de aanvankelijke epidemiologische informatie en vervolgens uit de snel groeiende hoeveelheid gegevens in het kader van geneesmiddelenbewaking bleek een toename in de frequentie van deze allo-immunreactie tussen het moederdier en de foetus, en uiteindelijk werd een nauw verband vastgesteld tussen het optreden van BNP en herhaalde vaccinatie van moederdieren met PregSure BVD. In 2010 werd vanwege deze bedenkingen een procedure krachtens artikel 78 van Richtlijn 2001/82/EG in gang gezet. Op basis daarvan concludeerde het CVMP dat de etiologie van BNP weliswaar nog niet vastlag, maar dat bewijs wees op een verband tussen PregSure BVD en BNP en dat de baten/risicoverhouding voor het product ongunstig was. De vergunningen voor het in de handel brengen voor PregSure BVD werden opgeschort middels de besluiten 5694 van 10 augustus 2010 en 7077 van 7 oktober 2010 van de Commissie. Later werden de vergunningen voor het in de handel brengen voor PregSure BVD door de houder van de handelsvergunningen Pfizer (nu Zoetis) ingetrokken voor de gehele EU en in 2011 zelfs voor landen buiten de EU na bekendmaking van meldingen over BNP-gevallen bij met PregSure BV gevaccineerde kuddes in Nieuw-Zeeland.

Desalniettemin werd door het CVMP in de beoordeling in het kader van deze procedure krachtens artikel 78 van Richtlijn 2001/82/EG de frequentie van door PregSure BVD veroorzaakte BNP geschat op circa 0,01%. De epidemiologie van de ziekte is moeilijk te omschrijven omdat sprake was van een aantal factoren die de resultaten kunnen hebben beïnvloed. De meldingen in het kader van geneesmiddelenbewaking laten grote schommelingen zien en het is moeilijk vast te stellen of dit verband houdt met daadwerkelijke schommelingen in de frequentie van BNP of dat dit het gevolg is van verschillen in de verzamelde informatie over de aandoening.

Het mogelijke risico dat het bedoelde gebruik van CattleMarker IBR Inactivated BNP teweeg kan brengen, wordt in verband gebracht met de samenstelling en vervaardiging van het vaccin en in het bijzonder met de hoeveelheid antigenen die niet verwant zijn aan de werkzame stof, en wordt ook gekoppeld aan gebruik van het vaccin bij vrouwelijk vee dat herhaaldelijk wordt gevaccineerd. CattleMarker IBR Inactivated heeft hetzelfde zeer krachtige adjuvans, Procision-A, en wordt gekweekt in dezelfde boviene niercellijn (MDBK) als PregSure BVD.

Maar het productieproces van CattleMarker IBR Inactivated leidt tot minder antigenen die niet verwant zijn aan de werkzame stof (bijvoorbeeld afvalstoffen van MDBK-cellen) dan PregSure BVD. Aan het productieproces is een filtratiestap met drie filtermembranen toegevoegd voor zuivering van de antigeenpreparaten. Er zijn gegevens aangeleverd om de doeltreffendheid van de filtratiestap aan te tonen. Daaruit blijkt dat het totale eiwitgehalte per ml hoger is in de partijen met BVDV-1-antigenen dan in de partijen met BoHV-1-antigenen. Uit een onderzoek naar hyperimmunisatie is gebleken dat deze uit het productieproces van CattleMarker IBR Inactivated achterblijvende antigenen die niet verwant zijn aan de werkzame stof, geen productie van allo-antistoffen teweegbrachten in de mate waarop dit gebeurt bij dieren die zijn gehyperimmuniseerd met PregSure BVD.

Bovendien heeft de houder van de handelsvergunning zich verplicht tot het stellen van een maximaal totaal eiwitgehalte voor de vrijgifte van partijen en tot het uitvoeren van twee aanvullende onderzoeken ter bestudering van mogelijke wisselwerkingen met vaccinaties van CattleMarker IBR Inactivated bij dieren die eerder zijn gevaccineerd met PregSure BVD of andere vaccins. Daarnaast is een monitorings- en bewakingsstrategie voorgesteld die, in combinatie met de voorgestelde onderzoeken, wordt gezien als toereikend en proportioneel ten opzichte van het vastgestelde risico. Een grootschalig prospectief survey-onderzoek na het in de handel brengen wordt gezien als minder

doeltreffend in vergelijking met de voorgestelde monitorings- en bewakingsstrategie als het gaat om het vaststellen of de mate van BNP aanvaardbaar is. Voor een dergelijk onderzoek zouden duizenden dieren nodig zijn (vanwege de geschatte BNP-frequentie van circa 0,01%) en de verwachte tijdspanne waarin BNP optreedt na vaccinatie zou niet korter zijn. De voorgestelde maatregelen, die in een risicobeheerplan zullen worden opgenomen, worden gezien als proportioneel en de meest doeltreffende manier om het risico van BNP aan te pakken.

3. Baten/risicobeoordeling

Beoordeling van de voordelen

Vaccins zijn belangrijke wapens in de bestrijding van bovien herpesvirus type I-infecties, een aangifteplichtige ziekte in diverse lidstaten, zoals Denemarken, Duitsland en Oostenrijk. De gE-gedeleteerde IBR-vaccins, zoals CattleMarker IBR Inactivated, zijn „DIVA-vaccins” (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) die onderscheid tussen geïnfecteerde en gevaccineerde dieren mogelijk maken. Er worden in de EU diverse goedgekeurde levende en geïnactiveerde IBR-markervaccins met succes toegepast. Dankzij de werkzaamheid en veiligheid van de gE-gedeleteerde IBR-vaccins die op dit moment verkrijgbaar zijn, gaat het met de uitroeiing van IBR de goede kant op en zijn verschillende Europese landen al bijna geheel bevrijd van BoHV-1.

CattleMarker IBR Inactivated voldoet aan de criteria voor een effectief IBR-markervaccin en biedt alle therapeutische voordelen.

Beoordeling van de risico's

BNP is een ziekte die dodelijk kan zijn bij pasgeboren kalveren en die experimenteel gereproduceerd is door inname van colostrum van moederdieren met allo-antistoffen. Door vaccinatie met PregSure BVD in de eerste jaren van deze eeuw is de frequentie van deze aandoening drastisch toegenomen en dit heeft geleid tot de karakterisering dat tussen het optreden van BNP en het gebruik van PregSure BVD een sterk verband bestaat; de frequentie van door PregSure BVD-vaccinatie veroorzaakte BNP varieert echter van 5% tot 0,004% (afhankelijk van de bron) en is dus niet betrouwbaar vastgesteld; het CVMP schatte deze frequentie op ongeveer 0,01% gedurende de artikel 78-procedure. CattleMarker IBR Inactivated heeft hetzelfde zeer krachtige adjuvans, Procision-A, en voor de productie van het virus wordt gebruik gemaakt van dezelfde bovine niercellijn (MDBK) als PregSure BVD. Algemeen wordt aangenomen dat er een relatie bestaat tussen BNP en allo-immunoreacties op antigenen die niet verwant zijn aan de werkzame stof (Antigens Not related to the Active Substance, ANAS) (zoals antigenen uit de bovine niercellijn en alle antigenen die achterblijven na het productieproces). Er zijn gegevens aangeleverd om aan te tonen dat, in tegenstelling tot bij PregSure BVD, na vervaardiging in de bovine cellijn een verminderde immunologisch significante hoeveelheid ANAS achterblijft in het uiteindelijke product bij CattleMarker IBR Inactivated. In een onderzoek naar hyperimmunisatie brachten herhaalde injecties met CattleMarker IBR Inactivated geen productie van allo-antistoffen teweeg in de mate waarop dit gebeurt bij dieren die zijn gehyperimmuniseerd met PregSure BVD. Er blijven echter bedenkingen bestaan en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft zich verplicht tot het verder onderzoeken van deze resultaten in twee aanvullende vergelijkbare studies. Tot slot lijkt het risico op BNP voor CattleMarker IBR Inactivated aanzienlijk lager dan voor PregSure BVD bij vergelijking met gepubliceerde gegevens over de allo-antistofrespons die door andere verkrijgbare vaccins wordt aangewakkerd.

Het referentieland heeft geen andere bedenkingen naar voren gebracht.

Risicobeheersmaatregelen

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft voorgesteld een geneesmiddelenbewakingsprogramma in te stellen nadat het middel in de handel is gebracht, met gebruik van zijn gebruikelijke geneesmiddelenbewakingssysteem voor het monitoren van dieren die zijn gevaccineerd met CattleMarker IBR Inactivated. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft zich verplicht tot het uitvoeren van grondig onderzoek bij eventuele onverklaarde sterfte onder nakomelingen van de gevaccineerde dieren na gedocumenteerd gebruik van vaccins. Deze maatregelen staan in verhouding tot het risico op BNP en omvatten alle huidige kennis over BNP die we hebben dankzij het incident met PregSure BVD. Ervan uitgaande dat de frequentie van BNP naar verwachting veel lager zal zijn dan 0,01% (frequentie BNP met PregSure BVD), worden deze maatregelen die deel uit zullen maken van een risicobeheerplan gezien als de meest doeltreffende manier om dit risico aan te pakken.

Evaluatie van de algehele baten/risicoverhouding

Al met al wordt de baten/risicoverhouding voor CattleMarker IBR Inactivated emulsie voor injectie beschouwd als positief, maar onderhevig aan aanvullende onderzoeken en invoering van verdere maatregelen die in een risicobeheerplan worden uitgewerkt.

Redenen voor het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gegevens heeft aangeleverd waaruit blijkt dat het risico op inductie van BNP door herhaalde injecties met het vaccin CattleMarker IBR Inactivated significant lager is dan dat risico met PregSure BVD;
- de houder van de vergunning voor het in de handel brengen enkele risicobeperkende, kwaliteits- en controlemaatregelen heeft voorgesteld die in een risicobeheerprogramma zullen worden opgenomen en die worden gezien als toereikend en proportioneel voor het vastgestelde risico op ontwikkeling van BNP;

heeft het CVMP geadviseerd de vergunning voor het in de handel brengen te verlenen voor CattleMarker IBR Inactivated emulsie voor injectie voor vee, onder beperkende voorwaarden die de handelsvergunning beïnvloeden, zoals uiteengezet in bijlage IV.

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

De geldige samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn de eindversies die tot stand kwamen tijdens de Coördinatiegroepprocedure.

Bijlage IV

Voorwaarden voor de vergunningen voor het in de handel brengen

De nationale bevoegde instanties, gecoördineerd door het referentieland, zien erop toe dat de houder van de handelsvergunning voldoet aan de volgende voorwaarden:

- De houder van de handelsvergunning voert een gecontroleerd laboratoriumonderzoek uit teneinde te bevestigen dat hyperimmunisatie van vee met CattleMarker IBR Inactivated geen significante allo-antistofrespons op MHC-I- en MDBK-cellen induceert, en ook teneinde te beoordelen of vaccinatie met andere veevaccins die op/in bovine cellijnen zijn vervaardigd en die hoge concentraties antigenen bevatten die niet verwant zijn aan de werkzame stof gevolgd door booster met CattleMarker IBR Inactivated leidt tot een significante toename van allo-antistoftiters tegen MHC-I- en MDBK-cellen. Aangezien ontoereikende allo-antistofrespons naar verwachting zal leiden tot negatieve resultaten worden de resultaten vergeleken met de beschikbare gegevens over PregSure BVD en met een geschikte interne positieve controle. Met het oog op de geuite bedenkingen ten aanzien van een allo-antistofrespons zorgt de houder van de handelsvergunning ervoor dat de resultaten van het onderzoek op betrouwbare wijze kunnen worden geïnterpreteerd. Voordat CattleMarker IBR Inactivated in de EU in de handel wordt gebracht, worden de resultaten ingediend bij de nationale bevoegde instanties om ten genoegen door de instanties te worden beoordeeld.
- De houder van de handelsvergunning voert een onderzoek uit ter beoordeling van de potentiële booster van CattleMarker IBR Inactivated op MHC-I- of opsoniserende allo-antistofresponsen bij vee dat eerder is gevaccineerd met PregSure BVD. Voordat CattleMarker IBR Inactivated in de EU in de handel wordt gebracht, worden de resultaten ingediend bij de nationale bevoegde instanties om ten genoegen door de instanties te worden beoordeeld.
- De houder van de handelsvergunning neemt een nieuwe specificatie op met daarin een maximaal totaal eiwitgehalte voor het uiteindelijke product. Voor het vaststellen van deze specificatie doet de houder van de handelsvergunning het volgende:
 - klinisch valideren van de bovengrens voor het totale eiwitgehalte. De grens moet gelijk aan of lager zijn dan het totale eiwitgehalte van het CattleMarker IBR-vaccin dat in de hyperimmunisatiestudie 9134R-08-11-457 is gebruikt;
 - aantonen dat schaalvergroting geen invloed heeft (uitgaande van het ergste scenario, namelijk de maximale commerciële partij) op de werkzaamheid bij consistente verlaging van het totale eiwitgehalte;
 - de houder van de handelsvergunning bedenkt een methode voor het meten van het eiwitgehalte in het uiteindelijke product.
- De houder van de handelsvergunning voert een enkelvoudig risicobeheerplan in waarin de volgende risicobeperkende en controlemaatregelen worden opgenomen:
 - voordat het vaccin in de handel wordt gebracht en daarna jaarlijks krijgen in rundvee gespecialiseerde technische en verkoopteams specifieke training over het veiligheidsprofiel van CattleMarker IBR Inactivated, BNP en verplichtingen in het kader van geneesmiddelenbewaking;
 - alle klanten die CattleMarker IBR Inactivated voor het eerst ontvangen, krijgen een brief met aanvullende informatie om de mogelijkheid van BNP onder de aandacht te brengen;

- naast het gebruikelijke geneesmiddelenbewakingssysteem voor het controleren van dieren die zijn gevaccineerd met CattleMarker IBR Inactivated, wordt grondig onderzoek gedaan naar onverklaarde sterfgevallen onder nakomelingen van gevaccineerde dieren na gedocumenteerd gebruik van CattleMarker IBR Inactivated. Kalveren met bevestigde BNP worden ook beoordeeld op allo-antistoffen tegen MHC-I.

Dergelijk grondig onderzoek omvat:

1. uitsluiting van infectieuze, toxische of andere oorzaken in levende dieren, verder uit te werken in het risicobeheerplan,
 2. indien dood, uit histopathologie van het beenmerg blijkt trilineage hypoplasie,
 3. indien levend, ernstige trombocytopenie (met of zonder neutropenie, lymfopenie en niet-regeneratieve anemie).
- gedurende de eerste vijf jaar van commercialisering wordt elke zes maanden een periodieke veiligheidsupdate geleverd;
 - er is een calamiteitenplan opgesteld voor het onwaarschijnlijke geval dat zich BNP voordoet onder met CattleMarker IBR Inactivated gevaccineerde moederdieren;
 - er wordt gebruik gemaakt van bestaande GMP-procedures voor het terughalen van producten/partijen. Mochten er voorstellen voor alternatieve immunisatieschema's, indicaties of contra-indicaties nodig zijn, dan worden deze toezichtsmaatregelen ook weer toegepast overeenkomstig de voor diergeneeskundige producten normale handelingen en procedures voor het melden van bijwerkingen en variaties;
 - in geval van BNP worden de gebruikelijke praktijken ten aanzien van colostrum gehanteerd en beperkende maatregelen voor colostrum worden ontwikkeld.

Aanpassingen van het risicobeheerplan worden waar nodig voorgesteld zodra een kwestie zich voordoet. Afgezien daarvan wordt het risicobeheerplan jaarlijks opnieuw beoordeeld in combinatie met de indiening van de PSUR.

De bovengenoemde onderzoeksresultaten worden ingeleverd bij de nationale bevoegde instanties voor beoordeling voorafgaand aan plaatsing op de EU-markt van CattleMarker IBR Inactivated en binnen 24 maanden na het besluit van de Commissie. Het risicobeheerplan wordt binnen zes maanden na het Commissiebesluit ingediend bij de nationale bevoegde instanties en wordt bijgehouden tot de betrokken nationale bevoegde instanties van oordeel zijn dat het risicoprofiel van het middel toereikend gekarakteriseerd is en alle passende risicobeperkende en controlemaatregelen zijn ingevoerd.