

## **Aneks I**

**Lista nazw, postać farmaceutyczna, mocy weterynaryjnego produktu medycznego, gatunek zwierząt, droga podania, wnioskodawcy/posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Państwach Członkowskich**

<b>Państwo członkowskie UE/EOG</b>	<b>Wnioskodawca/posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	<b>Nazwa</b>	<b>Moc</b>	<b>Postać farmaceutyczna</b>	<b>Gatunek zwierząt</b>	<b>Droga podania</b>
Belgia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Każda dawka 2 ml zawiera: Inaktywowany herpeswirus bydła typ 1 gE (BoHV-1), szczep Difivac, indukujący średnie geometryczne seroneutralizujące miano $\geq 5,5 \log_2$	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło	Stosowanie podskórnie
Bułgaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Każda dawka 2 ml zawiera: Inaktywowany herpeswirus bydła typ 1 gE (BoHV-1), szczep Difivac, indukujący średnie geometryczne seroneutralizujące miano $\geq 5,5 \log_2$	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło	Stosowanie podskórnie
Chorwacja	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Każda dawka 2 ml zawiera: Inaktywowany herpeswirus bydła typ 1 gE (BoHV-1), szczep Difivac, indukujący średnie geometryczne seroneutralizujące miano $\geq 5,5 \log_2$	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło	Stosowanie podskórnie

<b>Państwo członkowskie UE/EOG</b>	<b>Wnioskodawca/posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	<b>Nazwa</b>	<b>Moc</b>	<b>Postać farmaceutyczna</b>	<b>Gatunek zwierząt</b>	<b>Droga podania</b>
Francja	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Każda dawka 2 ml zawiera: Inaktywowany herpeswirus bydła typ 1 gE (BoHV-1), szczep Difivac, indukujący średnie geometryczne seroneutralizujące miano $\geq 5,5 \log_2$	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło	Stosowanie podskórnie
Niemcy	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Każda dawka 2 ml zawiera: Inaktywowany herpeswirus bydła typ 1 gE (BoHV-1), szczep Difivac, indukujący średnie geometryczne seroneutralizujące miano $\geq 5,5 \log_2$	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło	Stosowanie podskórnie
Irlandia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Każda dawka 2 ml zawiera: Inaktywowany herpeswirus bydła typ 1 gE (BoHV-1), szczep Difivac, indukujący średnie geometryczne seroneutralizujące miano $\geq 5,5 \log_2$	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło	Stosowanie podskórnie

<b>Państwo członkowskie UE/EOG</b>	<b>Wnioskodawca/posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	<b>Nazwa</b>	<b>Moc</b>	<b>Postać farmaceutyczna</b>	<b>Gatunek zwierząt</b>	<b>Droga podania</b>
Włochy	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Każda dawka 2 ml zawiera: Inaktywowany herpeswirus bydła typ 1 gE (BoHV-1), szczep Difivac, indukujący średnie geometryczne seroneutralizujące miano $\geq 5,5 \log_2$	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło	Stosowanie podskórnie
Holandia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Każda dawka 2 ml zawiera: Inaktywowany herpeswirus bydła typ 1 gE (BoHV-1), szczep Difivac, indukujący średnie geometryczne seroneutralizujące miano $\geq 5,5 \log_2$	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło	Stosowanie podskórnie
Polska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Każda dawka 2 ml zawiera: Inaktywowany herpeswirus bydła typ 1 gE (BoHV-1), szczep Difivac, indukujący średnie geometryczne seroneutralizujące miano $\geq 5,5 \log_2$	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło	Stosowanie podskórnie

<b>Państwo członkowskie UE/EOG</b>	<b>Wnioskodawca/posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	<b>Nazwa</b>	<b>Moc</b>	<b>Postać farmaceutyczna</b>	<b>Gatunek zwierząt</b>	<b>Droga podania</b>
Portugalia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Każda dawka 2 ml zawiera: Inaktywowany herpeswirus bydła typ 1 gE (BoHV-1), szczep Difivac, indukujący średnie geometryczne seroneutralizujące miano $\geq 5,5 \log_2$	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło	Stosowanie podskórnie
Rumunia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Każda dawka 2 ml zawiera: Inaktywowany herpeswirus bydła typ 1 gE (BoHV-1), szczep Difivac, indukujący średnie geometryczne seroneutralizujące miano $\geq 5,5 \log_2$	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło	Stosowanie podskórnie
Słowenia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Każda dawka 2 ml zawiera: Inaktywowany herpeswirus bydła typ 1 gE (BoHV-1), szczep Difivac, indukujący średnie geometryczne seroneutralizujące miano $\geq 5,5 \log_2$	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło	Stosowanie podskórnie

<b>Państwo członkowskie UE/EOG</b>	<b>Wnioskodawca/posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	<b>Nazwa</b>	<b>Moc</b>	<b>Postać farmaceutyczna</b>	<b>Gatunek zwierząt</b>	<b>Droga podania</b>
Hiszpania	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Każda dawka 2 ml zawiera: Inaktywowany herpeswirus bydła typ 1 gE (BoHV-1), szczep Difivac, indukujący średnie geometryczne seroneutralizujące miano $\geq 5,5 \log_2$	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło	Stosowanie podskórnie
Wielka Brytania	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Każda dawka 2 ml zawiera: Inaktywowany herpeswirus bydła typ 1 gE (BoHV-1), szczep Difivac, indukujący średnie geometryczne seroneutralizujące miano $\geq 5,5 \log_2$	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło	Stosowanie podskórnie

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe i podstawy do przyznania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

# Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu CattleMarker IBR Inactivated (patrz aneks I)

## 1. Wprowadzenie

Produkt CattleMarker IBR Inactivated emulsja do wstrzykiwań (zwany dalej produktem CattleMarker IBR Inactivated) jest inaktywowaną szczepionką przeciwko zakaźnemu zapaleniu nosa i tchawicy bydła (*Infectious Bovine Rhinotracheitis*, IBR) zawierającą wirus opryszczki bydła typu 1 (BHV-1), szczep Difivac (gE-negatywny tzn. nieposiadający glikoproteiny E). Produkt jest wskazany do czynnego uodparniania bydła seronegatywnego od 2. tygodnia życia w celu zmniejszenia objawów klinicznych (gorączka i depresja) zakaźnego zapalenia nosa i tchawicy bydła oraz skrócenia czasu wydalania wirusa w związku z zakażeniem wirusem BHV-1. Czynne uodparnianie samic bydła od 6. miesiąca życia jest ponadto wskazane:

- w celu zmniejszenia objawów klinicznych (gorączka i utrzymywanie się duszności) zakaźnego zapalenia nosa i tchawicy bydła (IBR) oraz skrócenia czasu wydalania wirusa w związku z zakażeniem wirusem BHV-1;
- w celu zmniejszenia częstości występowania poronień związanych z zakażeniami wirusem BHV-1, jak wykazano u samic w drugim trymestrze ciąży po poddaniu ich narażeniu indukującemu.

W przypadku bydła seronegatywnego od 2. tygodnia życia ochrona rozpoczyna się po 2 tygodniach od zakończenia szczepienia pierwotnego, natomiast czas trwania ochrony wynosi 6 miesięcy od zakończenia szczepienia pierwotnego.

W przypadku samic bydła ochrona rozpoczyna się na 2 tygodnie lub 19 dni przed kryciem lub zapłodnieniem, natomiast czas trwania ochrony wynosi 12 miesięcy od szczepienia pierwotnego.

Podmiot odpowiedzialny, firma Zoetis Belgium SA, przedłożył wniosek o wzajemne uznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przyznanego przez Belgię, zgodnie z art. 32 dyrektywy 2001/82/WE. Podczas procedury wzajemnego uznania Belgia wystąpiła w roli referencyjnego państwa członkowskiego, natomiast Bułgaria, Chorwacja, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Niemcy, Polska, Portugalia, Rumunia, Słowenia, Wielka Brytania oraz Włochy w roli zainteresowanych państw członkowskich.

W trakcie procedury wzajemnego uznania Niemcy wyraziły obawy dotyczące bezpieczeństwa immunologicznego produktu CattleMarker IBR Inactivated, gdyż skład tego produktu jest zbliżony do składu szczepionki PregSure BVD, w przypadku której wykazano, że wywołuje długotrwałą reakcję przeciwciał allogenicznych, którą powiązano z noworodkową pancytopenią cieląt (*Bovine Neonatal Pancytopenia*, BNP), czyli chorobą alloimmunologiczną noworodków występującą u potomstwa zaszczepionych matek. Produkt CattleMarker IBR Inactivated jest produkowany w oparciu o tę samą linię komórek bydlęcych oraz wzmocniony dodatkiem tego samego adiuwanta o bardzo dużej mocy, tj. Procision-A, co PregSure BVD.

Kwestię potencjalnego ryzyka nawrotu noworodkowej pancytopenii cieląt, związanego z zastosowaniem tej szczepionki u ciężarnych krów, poruszył podmiot odpowiedzialny; Niemcy uznały jednak, że proponowane postępowanie w odniesieniu do zagrożeń jest niewystarczające, oraz że podmiot odpowiedzialny powinien zainicjować prowadzone na szeroką skalę porejestracyjne badanie bezpieczeństwa. Kwestie te pozostały nierozwiązane i w związku z tym zgodnie z art. 33 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE skierowano procedurę arbitrażową do grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej – produkty weterynaryjne (CMD(v)). Ponieważ problemy zgłoszone przez Niemcy pozostały nierozwiązane, zainteresowane państwa członkowskie nie osiągnęły



porozumienia w kwestii pozwolenia na dopuszczenie produktu CattleMarker IBR Inactivated do obrotu i w związku z tym w dniu 29 września 2015 r. sprawę skierowano do CVMP zgodnie z art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE.

Zwrócono się do CVMP z prośbą o rozważenie kwestii poruszonych przez Niemcy i stwierdzenie, czy powinno się udzielić pozwoleń na dopuszczenie produktu CattleMarker IBR Inactivated do obrotu.

## 2. Ocena przedłożonych danych

Zgodnie z definicją noworodkowej pancytopenii cieląt dla zdiagnozowania tej choroby u cielęcia niezbędne jest, aby zostały spełnione wszystkie trzy poniższe kryteria: 1.) cielę powinno być w wieku poniżej 1 miesiąca, 2.) u cielęcia powinna występować pancytopenia krwi w następstwie aplazji szpiku, 3.) należy wykluczyć inne choroby/schorzenia nieimmunologiczne o zbliżonych objawach klinicznych uwzględnionych w diagnostyce różnicowej (np. wirusowa biegunka bydła (*Bovine Viral Diarrhoea*, BVD), leczenie nitrofuranami). W przeszłości początkowo informacje epidemiologiczne, a później szybko rosnąca ilość danych w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii udokumentowały wzrost częstości występowania tej reakcji alloimmunologicznej pomiędzy matką i płodem; ostatecznie stwierdzono bliski związek pomiędzy przypadkami wystąpienia noworodkowej pancytopenii cieląt a powtarzanymi szczepieniami matek przy użyciu produktu PregSure BVD. W związku z powyższymi obawami w 2010 r. wszczęto procedurę na podstawie art. 78 dyrektywy 2001/82/WE, w ramach której Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP) uznał, że mimo iż etiologia noworodkowej pancytopenii cieląt musi dopiero zostać ustalona, istnieją dowody wskazujące na istnienie związku pomiędzy szczepionką PregSure BVD a pancytopenią cieląt, oraz że stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do produktu jest niekorzystny. Decyzjami Komisji nr 5694 z dnia 10 sierpnia 2010 r. oraz nr 7077 z dnia 7 października 2010 r. zawieszono pozwolenia na dopuszczenie szczepionki PregSure BVD do obrotu. Następnie pozwolenia na dopuszczenie szczepionki PregSure BVD do obrotu zostały wycofane przez podmiot odpowiedzialny Pfizer (obecnie Zoetis) we wszystkich krajach UE, a w 2011 r. także w krajach pozaeuropejskich, gdy do publicznej wiadomości podano sprawozdania dotyczące przypadków noworodkowej pancytopenii cieląt w nowozelandzkich stadach zaszczepionych PregSure BVD.

Niemniej jednak w następstwie oceny przeprowadzonej w ramach wspomnianej procedury na podstawie art. 78 dyrektywy 2001/82/WE CVMP oszacował, że częstość występowania noworodkowej pancytopenii cieląt wywołanej przez szczepionkę PregSure BVD wynosi ok. 0,01%. Trudno jest określić epidemiologię choroby, gdyż na wyniki mogła wywrzeć wpływ pewna liczba potencjalnych obciążeń. Istnieją ogromne różnice w zakresie sprawozdawczości dotyczącej nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i trudno jest stwierdzić, czy mają one związek z rzeczywistymi różnicami co do częstości występowania noworodkowej pancytopenii cieląt, czy też wynikają z różnic w obrębie zgromadzonych informacji na temat tego schorzenia.

Potencjalne ryzyko wynikające z zamierzonego zastosowania produktu CattleMarker IBR Inactivated w zakresie wywołania noworodkowej pancytopenii cieląt jest związane ze składem i procesem wytwarzania szczepionki, a dokładniej z ilością antygenów niezwiązanych z substancją aktywną (*Antigens Not related to the Active Substance*, ANAS), i ma także związek ze stosowaniem szczepionki u wielokrotnie szczepionych samic bydła. Produkt CattleMarker IBR Inactivated zawiera ten sam adiuwant Procision-A o bardzo dużej mocy oraz jest hodowany w oparciu o tę samą linię komórek nerkowych pochodzących od bydła (MDBK) co szczepionka PregSure BVD.

Jednakże w wyniku procesu wytwarzania produktu CattleMarker IBR Inactivated powstaje mniej pozostałości ANAS (takich jak np. szczątki komórek MDBK) niż w przypadku szczepionki PregSure BVD. W celu klarowania preparatów antygenowych do procesu produkcyjnego włączono etap filtracji przy użyciu trzech membran filtracyjnych. Przedstawiono dane wykazujące sprawność etapu filtracji. Wyniki

te wykazują, że całkowita zawartość białka w 1 ml jest wyższa w partiach antygeny BVDV-1 niż w partiach antygeny BHV-1. W ramach badania nad hiperimmunizacją wykazano, że wspomniane pozostałości ANAS pochodzące z procesu wytwarzania produktu CattleMarker IBR Inactivated nie uruchamiają produkcji przeciwciał allogenicznych na poziomie zbliżonym do poziomu odnotowanego w przypadku zwierząt poddanych hiperimmunizacji przy użyciu szczepionki PregSure BVD.

Ponadto podmiot odpowiedzialny zobowiązał się, że po wprowadzeniu do obrotu ustali maksymalny poziom zawartości białka ogółem na etapie zwolnienia serii, a także przeprowadzi dwa dodatkowe badania w celu zbadania potencjalnych interakcji pomiędzy szczepieniami przy użyciu produktu CattleMarker IBR Inactivated przeprowadzonymi u zwierząt zaszczepionych wcześniej przy użyciu produktu PregSure BVD lub innych szczepionek. Ponadto zaproponowano strategię nadzoru i monitorowania, która wraz z proponowanymi badaniami została uznana za odpowiednią i proporcjonalną w stosunku do rozpoznanego ryzyka. Prowadzone na szeroką skalę porejestacyjne badanie prospektywne uważa się za mniej efektywną metodę określenia, czy poziom noworodkowej pancytopenii cieląt jest dopuszczalny w porównaniu z proponowaną strategią nadzoru i monitorowania, gdyż liczba zwierząt, które miałyby zostać włączone do takiego badania, przekracza kilkanaście tysięcy (w związku z szacowaną częstością występowania noworodkowej pancytopenii cieląt na poziomie ok. 0,01%), a przewidywany przedział czasowy, w którym miałyby wystąpić przypadki noworodkowej pancytopenii cieląt, nie byłby krótszy. Proponowane środki, które zostaną włączone do planu zarządzania ryzykiem, uznano za proporcjonalny i najskuteczniejszy sposób radzenia sobie z zagrożeniem wystąpienia noworodkowej pancytopenii cieląt.

### **3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

#### **Ocena korzyści**

Szczepionki stanowią ważne narzędzie zwalczania zakażenia wirusem opryszczki bydła typu 1, które jest chorobą podlegającą obowiązkowi zgłaszania w niektórych państwach członkowskich, np. w Austrii, Danii i Niemczech. Pozbawione glikoproteiny E szczepionki przeciwko zakaźnemu zapaleniu nosa i tchawicy bydła, takie jak produkt CattleMarker IBR Inactivated, to tzw. „szczepionki DIVA” stosowane w ramach strategii szczepienia umożliwiającej odróżnienie zwierząt zakażonych od zwierząt zaszczepionych (*Differentiating Infected from Vaccinated Animals, DIVA*). Na terytorium UE do obrotu dopuszczone jest kilkanaście stosowanych z powodzeniem szczepionek markerowych przeciwko zakaźnemu zapaleniu nosa i tchawicy bydła – zarówno zawierających atenuowane drobnoustroje, jak i inaktywowanych. W związku ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania pozbawionych glikoproteiny E szczepionek przeciwko zakaźnemu zapaleniu nosa i tchawicy bydła, które są obecnie dostępne na rynku, poczyniono znaczne postępy w zwalczaniu zakaźnego zapalenia nosa i tchawicy bydła, a niektóre kraje europejskie są na dobrej drodze do całkowitego wyeliminowania wirusa BHV-1.

Produkt CattleMarker IBR Inactivated spełnia kryteria w odniesieniu do skutecznej szczepionki markerowej przeciwko zakaźnemu zapaleniu nosa i tchawicy bydła, a także zapewnia pełną korzyść terapeutyczną.

#### **Ocena ryzyka**

Noworodkowa pancytopenia cieląt jest chorobą, która może być śmiertelna w przypadku wystąpienia u nowonarodzonych cieląt, a którą odtwarzano w warunkach eksperymentalnych w drodze podawania siary pochodzącej od matek, u których występują przeciwciała allogeniczne. Częstość występowania tego schorzenia gwałtownie wzrosła w następstwie szczepień prowadzonych przy użyciu produktu PregSure BVD w pierwszej dekadzie XXI w., które doprowadziły do opisanego ścisłego związku pomiędzy wystąpieniem noworodkowej pancytopenii cieląt a stosowaniem szczepionki PregSure BVD; częstość występowania noworodkowej pancytopenii cieląt wywołwanej przez zaszczepienie produktem

PregSure BVD nie została jednak jednoznacznie ustalona i waha się od 5% do 0,004% w zależności od źródła; w trakcie procedury prowadzonej zgodnie z art. 78 CVMP oszacował tę częstość występowania na ok. 0,01%. Produkt CattleMarker IBR Inactivated zawiera Procision-A, ten sam adiuwant, co szczepionka PregSure BVD, a do produkcji wirusów także wykorzystuje się komórki nerkowe pochodzące od bydła (MDBK). Związek pomiędzy noworodkową pancytopenią cieląt a reakcją alloimmunologiczną na antygeny niezwiązane z substancją aktywną (ANAS) (takie jak np. antygeny pochodzące z linii bydłych komórek nerkowych oraz wszystkie substancje antygenowe będące pozostałością procesu wytwarzania) jest powszechnie uznawany. Przedstawiono dane wykazujące, że w produkcie CattleMarker IBR Inactivated, w odróżnieniu od szczepionki PregSure BVD, występuje mniejsza ilość znaczących z immunologicznego punktu widzenia antygenów ANAS będących pozostałością procesu jego wytwarzania w oparciu o linię bydłych komórek nerkowych w produkcie końcowym. W ramach badania nad hiperimmunizacją wykazano, że powtarzane wstrzyknięcia produktu CattleMarker IBR Inactivated nie uruchamiają produkcji przeciwciał allogenicznych na poziomie zbliżonym do poziomu odnotowanego w przypadku zwierząt poddanych hiperimmunizacji przy użyciu szczepionki PregSure BVD. Obawy nie zostały jednak rozwiane, a podmiot odpowiedzialny zobowiązał się do prowadzenia dalszej analizy tego wyniku w ramach dwóch dodatkowych, zbliżonych badań. Ponadto, jak wynika z porównania z opublikowanymi danymi dotyczącymi reakcji przeciwciał allogenicznych uruchomionej w następstwie zastosowania innych szczepionek dopuszczonych do obrotu, ryzyko wystąpienia noworodkowej pancytopenii cieląt w przypadku zastosowania produktu CattleMarker IBR Inactivated zdaje się być znacząco niższe niż w przypadku zastosowania szczepionki PregSure BVD.

Referencyjne państwo członkowskie nie zgłosiło żadnych innych obaw.

### **Środki w zakresie zarządzania ryzykiem**

Podmiot odpowiedzialny zaproponował program porejestacyjnego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wykorzystujący jego typowy system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu monitorowania zwierząt zaszczepionych przy użyciu produktu CattleMarker IBR Inactivated. Podmiot odpowiedzialny zobowiązał się przeprowadzić gruntowne badania dotyczące wszelkich niewyjaśnionych przypadków śmierci potomstwa zaszczepionych zwierząt w następstwie udokumentowanego zastosowania szczepionek. Środki te są proporcjonalne w stosunku do ryzyka wystąpienia noworodkowej pancytopenii cieląt i uwzględniają całą obecną wiedzę na temat tej choroby, zgromadzoną w związku z incydem dotyczącym szczepionki PregSure BVD. Biorąc pod uwagę, że częstość występowania noworodkowej pancytopenii cieląt szacuje się na poziomie znacznie niższym niż 0,01% (częstość występowania noworodkowej pancytopenii cieląt w następstwie zastosowania szczepionki PregSure BVD), środki te, które zostaną uwzględnione w planie zarządzania ryzykiem, są uznawane za najskuteczniejszy sposób radzenia sobie z tym zagrożeniem.

### **Ocena ogólnego stosunku korzyści do ryzyka**

Ogólnie rzecz biorąc, stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do produktu CattleMarker IBR Inactivated emulsja do wstrzykiwań uważa się za pozytywny, z zastrzeżeniem przeprowadzenia dodatkowych badań oraz wdrożenia dalszych środków określonych w planie zarządzania ryzykiem.

## **Podstawy do przyznania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

Zważywszy, że

- podmiot odpowiedzialny przedstawił dane wykazujące, iż ryzyko potencjalnego wywołania noworodkowej pancytopenii cieląt związane z powtarzanymi wstrzyknięciami szczepionki CattleMarker IBR Inactivated jest znacznie niższe niż w przypadku zastosowania szczepionki PregSure BVD;

- podmiot odpowiedzialny zaproponował całą gamę środków służących podniesieniu jakości i zminimalizowaniu ryzyka oraz środków nadzoru, które zostaną włączone do planu zarządzania ryzykiem i które uznano za odpowiednie i proporcjonalne w stosunku do rozpoznanego ryzyka rozwoju noworodkowej pancytopenii cieląt;

CVMP zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie produktu CattleMarker IBR Inactivated emulsja do wstrzykiwań dla bydła do obrotu z zastrzeżeniem warunków mających wpływ na pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, określonych w aneksie IV.

## **Aneks III**

### **Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka informacyjna**

Zatwierdzona charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka informacyjna są ostatecznymi wersjami ustalonymi podczas procedury grupy koordynacyjnej.

## Aneks IV

### Warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Właściwe organy narodowe, których pracę koordynuje referencyjne państwo członkowskie, dopilnują, by podmiot odpowiedzialny spełnił wymienione poniżej warunki:

- Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany przeprowadzić kontrolowane badanie laboratoryjne w celu potwierdzenia, że poddanie bydła hiperimmunizacji przy użyciu produktu CattleMarker IBR Inactivated nie wywołuje znaczącej odpowiedzi przeciwciał allogenicznych na komórki MHC-I i MDBK, jak również w celu dokonania oceny, czy szczepienie przy użyciu innych szczepionek przeznaczonych dla bydła i wyprodukowanych w oparciu o linie komórek bydlęcych oraz zawierających duże ilości antygenów ANAS, po którym następuje podanie dawki przypominającej produktu CattleMarker IBR Inactivated, prowadzi do znaczącego wzrostu miana przeciwciał allogenicznych w odpowiedzi na komórki MHC-I i MDBK. Ponieważ przewiduje się, że brak odpowiedzi przeciwciał allogenicznych prowadziłby do uzyskania wyników ujemnych, należy je porównać z dostępnymi danymi dotyczącymi szczepionki PregSure BVD oraz z odpowiednią dodatnią kontrolą wewnętrzną. Aby rozwiać obawy dotyczące odpowiedzi przeciwciał allogenicznych, podmiot odpowiedzialny powinien dopilnować, aby wyniki tego badania mogły zostać w sposób wiarygodny zinterpretowane. Przed wprowadzeniem produktu CattleMarker IBR Inactivated do obrotu na terytorium UE wyniki te należy przedłożyć właściwym organom narodowym, tak by mogły one zostać ocenione przez te organy w sposób je zadowalający.
- Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany przeprowadzić badanie w celu dokonania oceny potencjalnego wpływu dawki przypominającej produktu CattleMarker IBR Inactivated na wszelkie odpowiedzi przeciwciał allogenicznych na MHC-I lub opsonizujących u bydła zaszczepionego wcześniej przy użyciu produktu PregSure BVD. Przed wprowadzeniem produktu CattleMarker IBR Inactivated do obrotu na terytorium UE wyniki te należy przedłożyć właściwym organom narodowym, tak by mogły one zostać ocenione przez te organy w sposób je zadowalający.
- Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany uwzględnić w produkcie końcowym nową specyfikację maksymalnej zawartości białka ogółem. W celu określenia tej specyfikacji podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany:
  - Zwalidować klinicznie górną granicę zawartości białka ogółem. Granica ta powinna być równa lub niższa od ilości białka ogółem zawartej w szczepionce CattleMarker IBR zastosowanej w badaniu dotyczącym hiperimmunizacji 9134R-08-11-457.
  - Wykazać, że zwiększanie skali nie wywiera wpływu (przy uwzględnieniu najgorszego scenariusza tj. maksymalnej partii handlowej) na skuteczność stałego zmniejszania zawartości białka ogółem.
  - Podmiot odpowiedzialny powinien rozważyć opracowanie metody oznaczania zawartości białka w produkcie końcowym.
- Podmiot odpowiedzialny jest obowiązany wdrożyć jednolity plan zarządzania ryzykiem uwzględniający następujące środki służące zminimalizowaniu ryzyka oraz środki nadzoru:
  - Przed wprowadzeniem szczepionki do obrotu, a następnie co roku, zapewnienie odpowiedniego szkolenia dla zespołów zajmujących się sprzedażą bydła oraz zespołów technicznych, dotyczącego profilu bezpieczeństwa produktu CattleMarker IBR Inactivated, noworodkowej pancytopenii cieląt, a także obowiązków w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

- Wysłanie do wszystkich klientów odbierających produkt CattleMarker IBR Inactivated po raz pierwszy pisma zawierającego dodatkowe informacje służące podniesieniu wiedzy na temat możliwych przypadków wystąpienia noworodkowej pancytopenii cieląt.
- Jako uzupełnienie typowego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wykorzystywanego do monitorowania zwierząt zaszczepionych przy użyciu produktu CattleMarker IBR Inactivated, przeprowadzenie gruntownych badań dotyczących wszelkich niewyjaśnionych przypadków śmierci potomstwa zaszczepionych zwierząt w następstwie udokumentowanego zastosowania produktu CattleMarker IBR Inactivated. Wszelkie potwierdzone przypadki wystąpienia noworodkowej pancytopenii cieląt zostaną również ocenione pod kątem przeciwciał allogenicznych przeciwko MHC-I.

Gruntowne badania obejmują:

1. Wykluczenie zakaźnych, toksycznych lub jakichkolwiek innych przyczyn w przypadku żywych zwierząt, co zostanie bardziej szczegółowo opisane w planie zarządzania ryzykiem.
  2. Jeżeli zwierzęta są martwe, histopatologia szpiku wykazuje hipoplazję obejmującą trzy linie rozwojowe komórek macierzystych.
  3. Jeżeli zwierzęta są żywe, głęboka małopłytkowość (z neutropenią, limfopenią i nieodnawialną anemią, lub bez tych schorzeń).
- W ciągu pierwszych 5 lat komercjalizacji okresowe raporty o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedkładać co 6 miesięcy.
  - Zapewnienie planu awaryjnego na wypadek mało prawdopodobnego pojawienia się raportów dotyczących noworodkowej pancytopenii cieląt uwzględniających matki zaszczepione produktem CattleMarker IBR Inactivated.
  - Zastosowanie obowiązujących procedur GMP w zakresie wycofania produktu/serii od użytkowników. Gdyby niezbędne były alternatywne programy szczepień, wskazania lub przeciwwskazania, owe środki regulacyjne także należy traktować w sposób zgodny z normalnymi praktykami operacyjnymi dotyczącymi raportów o zdarzeniach niepożądanych oraz zmianach związanych z weterynaryjnymi produktami leczniczymi.
  - Zastosowanie obowiązujących praktyk dotyczących siary w razie wystąpienia przypadków noworodkowej pancytopenii cieląt i opracowanie dalszego środka zmniejszającego ryzyko w odniesieniu do siary.

Aktualizacje planu zarządzania ryzykiem należy zaproponować zgodnie z wymogami jak najszybciej po wystąpieniu jakichkolwiek problemów, a w pozostałych przypadkach plan zarządzania ryzykiem należy poddawać ocenie przynajmniej raz do roku, wraz z przedłożeniem raportu PSUR.

Wyniki wspomnianego wyżej badania należy przedłożyć stosownym właściwym organom narodowym do oceny przed dopuszczeniem produktu CattleMarker IBR Inactivated do obrotu na terytorium UE oraz w terminie 24 miesięcy od decyzji Komisji. Plan zarządzania ryzykiem należy przedłożyć właściwym organom narodowym w ciągu 6 miesięcy od decyzji Komisji i przestrzegać go do momentu, gdy zainteresowane właściwe organy narodowe uznają, że profil ryzyka produktu został wystarczająco opisany i wszystkie odpowiednie środki służące zminimalizowaniu ryzyka oraz środki nadzoru zostały wdrożone.