

Annexe I

Liste reprenant les noms, les formes pharmaceutiques, les dosages des médicaments vétérinaires, les espèces animales, la voie d'administration, titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les États Membres

| État membre | Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché | Nom du produit | Forme pharmaceutique | Dosage | Espèces animales | Fréquence et voie d'administration |
|--------------------|--|---------------------------------|-----------------------------|--|---|---|
| Belgique | Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM | PREGSURE BVD | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |
| Bulgarie | Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM | PregSure BVD | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |
| République tchèque | Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha CZECH REPUBLIC | PregSure BVD injekční emulze | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |
| Estonie | Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM | PregSure BVD | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |
| France | PFIZER 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCE | PREGSURE BVD | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |

| État membre | Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché | Nom du produit | Forme pharmaceutique | Dosage | Espèces animales | Fréquence et voie d'administration |
|--------------------|--|-------------------------------------|-----------------------------|--|---|---|
| Allemagne | Pfizer GmbH Linkstraße 10 D-10785 Berlin GERMANY | PregSure BVD | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |
| Grèce | PFIZER HELLAS S.A 243 Messogeion Ave. Neo Psychiko GR-154 51 GREECE | PREGSURE BVD | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |
| Hongrie | Pfizer Kft. Alkotas u 53 MOM Park "F" Épület Budapest H-1123 HUNGARY | PregSure BVD vakcina A.U.V. | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |
| Irlande | Pfizer Healthcare Ireland trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork IRELAND | PregSure BVD Emulsion for Injection | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |
| Italie | Pfizer Italia Srl Via Isonzo 71 04100 – Latina ITALY | Pregsure BVD | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |

| État membre | Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché | Nom du produit | Forme pharmaceutique | Dosage | Espèces animales | Fréquence et voie d'administration |
|-------------|---|-------------------------------------|----------------------|--|---|------------------------------------|
| Lituanie | Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 B-1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM | PREGSURE BVD, injekcinė emulsija | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |
| Lettonie | Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM | PregSure BVD | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |
| Pologne | Pfizer Trading Polska Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 34 02-697 Warszawa POLAND | PregSure BVD emulsja do wstrzykiwań | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |
| Portugal | Laboratórios Pfizer Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-244 Porto Salvo PORTUGAL | Pregsure BVD | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |
| Roumanie | Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ UNITED KINGDOM | Pregsure BVD | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |

| État membre | Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché | Nom du produit | Forme pharmaceutique | Dosage | Espèces animales | Fréquence et voie d'administration |
|---------------------|--|---|----------------------|--|---|------------------------------------|
| Slovénie | Pfizer Luxembourg SARL Gran Duchy of Luxembourg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 - Luxembourg | Pregsure BVD emulzija za injiciranje | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |
| République slovaque | Pfizer Luxembourg SARL o.z. Pfizer AH Pribinova 25 81109 Bratislava SLOVAK REPUBLIC | Pregsure BVD | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |
| Espagne | Pfizer SA Avda. De Europa, 20 B Parque Empresarial la Moraleja (Alcobendas) 28108 SPAIN | PREGSURE BVD | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |
| Pays Bas | Pfizer Animal Health BV Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d Ijssel P.O. Box 37 2900 AA Capelle a/d Ijssel THE NETHERLANDS | PREGSURE BVD | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |
| Royaume Uni | Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM | Pregsure BVD Emulsion for Injection | Emulsion injectable | Pour produire une moyenne géométrique du titre en anticorps séroneutralisants après vaccination de cobayes d'au moins 5.6 log ₂ | Bovins en âge de reproduction (vaches et génisses). | Sous-cutanée |

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE Pregsure BVD ET NOMS ASSOCIÉS (VOIR ANNEXE I)

1. Introduction

Pregsure BVD est un vaccin inactivé pour l'immunisation des vaches en prévention de l'infection transplacentaire par le virus de la diarrhée bovine virale (BVDV, *bovine viral diarrhoea virus*) de type 1 (souche cytopathogène 5960) et de la naissance de veaux infectés de façon permanente par le BVDV de type 1.

Depuis mars 2009, plus de 400 événements indésirables de pancytopenie bovine néonatale (concernant plus de 2.000 animaux) ont été signalés dans onze États membres de l'Union européenne (UE), dans lesquels le produit est autorisé. Ces rapports ont soulevé des inquiétudes quant à un lien potentiel avec l'utilisation de Pregsure BVD.

L'Allemagne est l'État membre ayant signalé la majorité des événements indésirables de pancytopenie bovine néonatale. À la suite de l'évaluation des rapports d'événements indésirables de pancytopenie bovine néonatale après l'utilisation de Pregsure BVD, ainsi que de données épidémiologiques et de résultats issus de projets de recherches sur la pancytopenie bovine néonatale, l'autorité allemande (Paul-Ehrlich Institut (PEI)) a mis en question le rapport bénéfice-risque du produit.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a volontairement arrêté les ventes du produit en Allemagne en avril 2010 et dans tous les autres États membres concernés de l'UE en juin 2010.

2. Discussion des données disponibles

Évaluation du lien potentiel entre la survenue de la pancytopenie bovine néonatale chez les veaux et la vaccination des vaches génitrices en utilisant Pregsure BVD et noms associés

La pancytopenie bovine néonatale a été signalée dans onze États membres de l'UE. La fréquence des rapports d'événements indésirables avec des signes typiques de la pancytopenie bovine néonatale dans les troupeaux dans lesquels Pregsure BVD était l'un des vaccins utilisés varie selon les États membres touchés et dans certains d'entre eux, notamment en Allemagne et au Royaume-Uni, elle a notablement augmenté depuis 2009. L'incidence globale de la pancytopenie bovine néonatale à l'échelle de l'UE entre 2004 et 2009 a été estimée à 0,016 %, sur la base d'une dose unique. Il a été noté que dans les États membres dans lesquels Pregsure BVD n'était pas commercialisé ou dans les troupeaux dans lesquels Pregsure BVD n'avait pas été utilisé, la pancytopenie bovine néonatale semble avoir été signalée en tant qu'événements isolés et peut correspondre à la pancytopenie bovine néonatale dite idiopathique.

Le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) a estimé que les données de pharmacovigilance (rapports d'événements indésirables) indiquaient une tendance générale en faveur d'un lien entre les événements de pancytopenie bovine néonatale rapportés et la répartition temporelle et géographique des ventes de Pregsure BVD, y compris le nombre de doses vendues dans les différents États membres de l'UE.

En plus des données de pharmacovigilance, le CVMP a également tenu compte d'études épidémiologiques et expérimentales, qui ont fourni des éléments de preuve supplémentaires pour suggérer un lien entre Pregsure BVD et la pancytopenie bovine néonatale. Plusieurs études de laboratoire ont identifié l'ingestion d'anticorps colostraux des vaches génitrices vaccinées comme facteur de risque potentiel. La possibilité d'un déclenchement par le vaccin d'une production d'allo et d'auto-anticorps ne peut être exclue et peut expliquer le développement rapide de la maladie chez les

veaux ayant récemment ingéré du colostrum de vaches génitrices vaccinés. Des résultats épidémiologiques préliminaires indiquent un lien entre des veaux atteints de pancytopénie bovine néonatale et des antécédents de vaccination, au niveau des troupeaux, impliquant Pregsure BVD. De plus, des données non publiées d'une étude concernant des élevages témoins négatifs pour l'étude des facteurs de gestion potentiellement liés à la pancytopénie bovine néonatale ont identifié des antécédents de vaccination par Pregsure BVD au niveau des troupeaux comme étant un facteur de risque potentiel pour la pancytopénie bovine néonatale.

Le comité a passé en revue la liste des recherches en cours ou programmées avec le soutien du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, visant à étudier la pancytopénie bovine néonatale et le lien potentiel avec Pregsure BVD. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a également cherché une association entre la survenue de la pancytopénie bovine néonatale et la libération d'un ou de plusieurs lots particuliers du produit et n'en a trouvée aucune, ni aucun élément indiquant une contamination du produit par un circovirus. Bien que reconnaissant les limites des données de pharmacovigilance et le manque d'animaux témoins appropriés dans certaines des études de laboratoire, le CVMP a conclu, après avoir évalué les données disponibles, que les résultats susmentionnés apportent des éléments de preuve pour suggérer un lien potentiel entre la survenue de la pancytopénie bovine néonatale et Pregsure BVD. Bien que son étiologie définitive soit inconnue pour le moment, la pancytopénie bovine néonatale semble être une maladie multifactorielle et la possibilité d'une médiation immunitaire est compatible avec les données épidémiologiques disponibles et va devenir le sujet sur lequel portent des efforts de recherche pour identifier le ou les facteurs causals du développement de la pancytopénie bovine néonatale chez les veaux.

Les données évaluées suggèrent que Pregsure BVD peut être l'un des facteurs contribuant à la pancytopénie bovine néonatale, bien que des recherches soient actuellement en cours pour déterminer tous les facteurs liés à la maladie et à la cause sous-jacente.

3. Évaluation du rapport bénéfice-risque

L'administration de Pregsure BVD aux vaches permet de prévenir l'infection transplacentaire par le BVDV de type 1, ainsi que la naissance de veaux infectés de façon permanente par le BVDV de type 1, et des recherches à l'échelle du laboratoire ont également démontré que la vaccination peut réduire les pertes de fécondité dues à l'infection par le BVDV de type 1 au premier stade de la gestation. Il est aussi revendiqué pour le produit un effet de protection croisée partielle contre le BVDV de type 2.

Alors que les bénéfices économiques et en matière de santé animale et de bien-être des animaux de la vaccination contre le BVDV de type 1 sont reconnus, d'autres vaccins valables contre le BVD sont disponibles sur le marché de l'UE, avec des revendications similaires à celles proposées pour Pregsure BVD.

Sur la base des données évaluées à ce jour, il existe des éléments de preuve pour suggérer un lien potentiel entre la vaccination des vaches génitrices en utilisant Pregsure BVD et la survenue de la pancytopénie bovine néonatale chez les veaux. Il a été estimé que l'incidence globale des événements de pancytopénie bovine néonatale signalée après l'utilisation du produit était supérieure à 0,016 % dans l'ensemble de l'UE, sur la base d'une dose unique, entre 2004 et 2009. Dans ce cas particulier, ce chiffre a été considéré pour une mesure prophylactique comme la vaccination comme étant inacceptable pour une maladie potentiellement fatale.

L'étiologie de la pancytopénie bovine néonatale est inconnue pour le moment et le lien potentiel avec Pregsure BVD fait actuellement l'objet de recherches. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a pris des mesures de précaution pour arrêter les ventes du produit dans l'UE.

Le risque potentiel de pancytopenie bovine néonatale à la suite de l'utilisation du produit n'a pas été jugé acceptable par comparaison aux bénéfices apportés par le produit.

Le CVMP a conclu que le rapport global bénéfice-risque du produit est défavorable dans les conditions d'utilisation autorisées.

Motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- les événements indésirables de pancytopenie bovine néonatale rapportés après l'utilisation de Pregsure BVD semblent indiquer un lien avec le produit. Ces observations sont par ailleurs étayées par des données issues d'études épidémiologiques et de laboratoire;
- l'étiologie de la pancytopenie bovine néonatale est inconnue et il reste à déterminer les facteurs de risque associés à la maladie;
- aucune mesure spécifique n'a pu être recommandée pour garantir que le produit ne soit pas associé à un risque inacceptable de pancytopenie bovine néonatale dans les conditions d'utilisation autorisées;
- le CVMP a conclu que le rapport bénéfice-risque de Pregsure BVD est défavorable dans les conditions d'utilisation autorisées,

le CVMP recommande, conformément à l'article 83, paragraphe 1, point a) de la directive 2001/82/CE, la suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments vétérinaires mentionnés à l'annexe I de l'avis du CVMP. De plus, le CVMP a estimé que des mesures provisoires sont nécessaires et recommande par conséquent que tous les lots de produit fassent l'objet d'un rappel au niveau des grossistes.

Conditions pour la levée de la suspension

Pour que la suspension soit levée, les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent présenter aux autorités nationales compétentes des preuves scientifiques visant à démontrer que l'administration du vaccin aux vaches génitrices, conformément aux recommandations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit, n'entraîne pas d'augmentation du risque de pancytopenie bovine néonatale ou proposer des mesures de gestion destinées à atténuer ce risque et à démontrer un rapport bénéfice-risque favorable pour le produit.