

Annexe I

Liste des noms, forme pharmaceutique, dosage du médicament vétérinaire, espèce animale, voie d'administration, demandeur / titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au sein des État membres

État membre de l'UE / EEE	Demandeur / titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Belgique	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Chaque dose de 2 ml contient : Herpèsvirus bovin de type 1 (BHV-1) à glycoprotéine E (gE) inactivée, souche Difivac, pour induire une moyenne géométrique des titres obtenus en séroneutralisation $\geq 5,5 \log_2$	Émulsion injectable	Bétail	Injection sous-cutanée
Bulgarie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Chaque dose de 2 ml contient : Herpèsvirus bovin de type 1 (BHV-1) à glycoprotéine E (gE) inactivée, souche Difivac, pour induire une moyenne géométrique des titres obtenus en séroneutralisation $\geq 5,5 \log_2$	Émulsion injectable	Bétail	Injection sous-cutanée

État membre de l'UE / EEE	Demandeur / titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Croatie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Chaque dose de 2 ml contient : Herpèsvirus bovin de type 1 (BHV-1) à glycoprotéine E (gE) inactivée, souche Difivac, pour induire une moyenne géométrique des titres obtenus en séroneutralisation $\geq 5,5 \log_2$	Émulsion injectable	Bétail	Injection sous-cutanée
France	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Chaque dose de 2 ml contient : Herpèsvirus bovin de type 1 (BHV-1) à glycoprotéine E (gE) inactivée, souche Difivac, pour induire une moyenne géométrique des titres obtenus en séroneutralisation $\geq 5,5 \log_2$	Émulsion injectable	Bétail	Injection sous-cutanée

État membre de l'UE / EEE	Demandeur / titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Allemagne	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Chaque dose de 2 ml contient : Herpèsvirus bovin de type 1 (BHV-1) à glycoprotéine E (gE) inactivée, souche Difivac, pour induire une moyenne géométrique des titres obtenus en séroneutralisation $\geq 5,5 \log_2$	Émulsion injectable	Bétail	Injection sous-cutanée
Irlande	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Chaque dose de 2 ml contient : Herpèsvirus bovin de type 1 (BHV-1) à glycoprotéine E (gE) inactivée, souche Difivac, pour induire une moyenne géométrique des titres obtenus en séroneutralisation $\geq 5,5 \log_2$	Émulsion injectable	Bétail	Injection sous-cutanée

État membre de l'UE / EEE	Demandeur / titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Italie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Chaque dose de 2 ml contient : Herpèsvirus bovin de type 1 (BHV-1) à glycoprotéine E (gE) inactivée, souche Difivac, pour induire une moyenne géométrique des titres obtenus en séroneutralisation $\geq 5,5 \log_2$	Émulsion injectable	Bétail	Injection sous-cutanée
Pays-Bas	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Chaque dose de 2 ml contient : Herpèsvirus bovin de type 1 (BHV-1) à glycoprotéine E (gE) inactivée, souche Difivac, pour induire une moyenne géométrique des titres obtenus en séroneutralisation $\geq 5,5 \log_2$	Émulsion injectable	Bétail	Injection sous-cutanée

État membre de l'UE / EEE	Demandeur / titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Pologne	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Chaque dose de 2 ml contient : Herpèsvirus bovin de type 1 (BHV-1) à glycoprotéine E (gE) inactivée, souche Difivac, pour induire une moyenne géométrique des titres obtenus en séroneutralisation $\geq 5,5 \log_2$	Émulsion injectable	Bétail	Injection sous-cutanée
Portugal	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Chaque dose de 2 ml contient : Herpèsvirus bovin de type 1 (BHV-1) à glycoprotéine E (gE) inactivée, souche Difivac, pour induire une moyenne géométrique des titres obtenus en séroneutralisation $\geq 5,5 \log_2$	Émulsion injectable	Bétail	Injection sous-cutanée

État membre de l'UE / EEE	Demandeur / titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Roumanie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Chaque dose de 2 ml contient : Herpèsvirus bovin de type 1 (BHV-1) à glycoprotéine E (gE) inactivée, souche Difivac, pour induire une moyenne géométrique des titres obtenus en séronéutralisation $\geq 5,5 \log_2$	Émulsion injectable	Bétail	Injection sous- cutanée
Slovénie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Chaque dose de 2 ml contient : Herpèsvirus bovin de type 1 (BHV-1) à glycoprotéine E (gE) inactivée, souche Difivac, pour induire une moyenne géométrique des titres obtenus en séronéutralisation $\geq 5,5 \log_2$	Émulsion injectable	Bétail	Injection sous- cutanée

État membre de l'UE / EEE	Demandeur / titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Espagne	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Chaque dose de 2 ml contient : Herpèsvirus bovin de type 1 (BHV-1) à glycoprotéine E (gE) inactivée, souche Difivac, pour induire une moyenne géométrique des titres obtenus en séroneutralisation $\geq 5,5 \log_2$	Émulsion injectable	Bétail	Injection sous-cutanée
Royaume-Uni	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Chaque dose de 2 ml contient : Herpèsvirus bovin de type 1 (BHV-1) à glycoprotéine E (gE) inactivée, souche Difivac, pour induire une moyenne géométrique des titres obtenus en séroneutralisation $\geq 5,5 \log_2$	Émulsion injectable	Bétail	Injection sous-cutanée

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de l'octroi des autorisations de mise sur le marché

Résumé général de l'évaluation scientifique de CattleMarker IBR Inactivated (voir Annexe I)

1. Introduction

L'émulsion injectable pour bovins CattleMarker IBR Inactivated (ci-après dénommée CattleMarker IBR Inactivated) est un vaccin inactivé contre la rhinotrachéite infectieuse bovine (RIB) qui contient de la glycoprotéine E (gE) négatif de l'herpès virus bovin de type 1 (BoHV-1), souche Difivac. Ce produit est indiqué pour l'immunisation active des bovins séronégatifs à partir de l'âge de 2 semaines afin de réduire les signes cliniques (pyrexie et dépression) de la RIB et la durée de l'excrétion virale causée par l'infection au BoHV-1. L'immunisation active des bovins femelles à partir de l'âge de 6 mois est également indiquée:

- pour réduire les signes cliniques (pyrexie et durée de la dyspnée) de la rhinotrachéite infectieuse bovine (RIB) et la durée de l'excrétion virale causée par l'infection au BoHV-1;
- pour réduire l'incidence des avortements associés aux infections au BoHV-1, tel que cela a été démontré durant le second trimestre de gestation après épreuve virulente.

La mise en place et la durée de la protection pour les bovins séronégatifs âgés de 2 semaines ou plus sont respectivement de 2 semaines et de 6 mois après la fin de la primo-vaccination.

La mise en place de l'immunité pour les bovins femelles est de 2 semaines ou de 19 jours avant la reproduction ou l'insémination et sa durée est de 12 mois après la fin de la primo-vaccination.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, Zoetis Belgium SA, a soumis une demande de reconnaissance mutuelle pour l'autorisation de mise sur le marché octroyée par la Belgique conformément à l'article 32 de la directive 2001/82/CE. Pour la procédure de reconnaissance mutuelle (PRM), la Belgique a agi en qualité d'État membre de référence, tandis que l'Allemagne, la Bulgarie, la Croatie, l'Espagne, la France, l'Irlande, l'Italie, les Pays-Bas, la Pologne, le Portugal, la Roumanie, la Slovénie, et le Royaume-Uni étaient les États membres concernés.

Au cours de la PRM, l'Allemagne a fait part de ses préoccupations à propos de la sécurité immunologique de CattleMarker IBR Inactivated, car la composition de ce produit est similaire à celle de PregSure BVD, un vaccin connu pour induire une production d'anticorps allogéniques de longue durée qui a été associée à la Pancytopenie Néonatale Bovine (PNB), une maladie allo-immune néonatale, chez la progéniture des femelles vaccinées. CattleMarker IBR Inactivated est produit à partir de la même lignée cellulaire bovine que PregSure BVD et emploie le même adjuvant hautement puissant, le Procision-A.

Le risque potentiel d'une récurrence de PNB liée à l'utilisation de ce vaccin chez les vaches en gestation a été examiné par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché; cependant, l'Allemagne a considéré que la gestion des risques proposée était inadéquate et qu'une étude post-autorisation à grande échelle devait être menée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Ces problèmes n'ayant pas été résolus, le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée (médicaments à usage vétérinaire) (CMDv) a été saisi au titre de l'article 33, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE. Puisque les problèmes soulevés par l'Allemagne n'ont pas été résolus, les États membres concernés n'ont pu parvenir à un accord concernant l'autorisation de mise sur le marché de CattleMarker IBR Inactivated. Par conséquent, l'affaire a été confiée au CVMP le 29 septembre 2015 conformément à l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE.

Le CVMP a été chargé de prendre en considération les questions soulevées par l'Allemagne et de déterminer si les autorisations de mise sur le marché pour CattleMarker IBR Inactivated devaient être accordées.

2. Évaluation des données présentées

Selon la définition de la PNB, pour qu'un diagnostic de la maladie soit établi chez un veau, les trois critères suivants doivent être réunis: 1.) Le veau doit avoir moins d'un mois, 2) le veau doit présenter une pancytopenie sanguine résultant d'une aplasie médullaire, 3) d'autres maladies/pathologies non liées au système immunitaire dont les signes cliniques similaires sont inclus dans le diagnostic différentiel (tels que le BVD, un traitement par nitrofurane) doivent être exclues. Dans le passé, d'abord des informations épidémiologiques, puis rapidement de plus en plus de données de pharmacovigilance sont venues documenter une augmentation de la fréquence de cette réaction allo-immune entre la femelle et le fœtus, avant que finalement un lien étroit entre les cas de PNB et la vaccination répétée des femelles par PregSure BVD ne soit établi. En 2010, en raison de ces inquiétudes, une procédure au titre de l'article 78 de la directive 2001/82/CE a été ouverte au cours de laquelle le CVMP a conclu que, bien que l'étiologie de la PNB doive encore être déterminée, certains éléments suggéraient qu'il y existe peut-être un lien entre PregSure BVD et la PNB et que le rapport bénéfique/risque du produit était défavorable. Les décisions de la commission 5694 du 10/08/2010 et 7077 du 07/10/2010 ont permis de suspendre les autorisations de mise sur le marché de PregSure BVD. Plus tard, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché Pfizer (aujourd'hui Zoetis) a retiré toutes les autorisations de mise sur le marché pour PregSure BVD dans tous les pays de l'UE, et même, en 2011, des pays en dehors de l'UE, après que des cas de PNB dans des troupeaux vaccinés par PregSure BVD en Nouvelle-Zélande ont été rendus publics.

Cependant, lors de l'évaluation dans le cadre de cette procédure au titre de l'article 78 de la directive 2001/82/CE, la fréquence de PNB causée par PregSure BVD a été estimée par le CVMP à approximativement 0,01 %. L'épidémiologie de la maladie est difficile à décrire car il est possible qu'un certain nombre de biais potentiels aient influencé les résultats. Les rapports de pharmacovigilance présentent de grandes variations et il est difficile de déterminer si celles-ci sont liées à des variations réelles de la fréquence des cas de PNB ou si elles sont dues à des différences issues des informations recueillies sur la maladie.

Le risque potentiel de déclenchement d'une PNB qui découlerait de l'utilisation prévue de CattleMarker IBR Inactivated est associé à la composition et à la fabrication du vaccin et, plus précisément, à la quantité d'antigènes non liés au principe actif (ANLPA). Il existe également un lien avec l'utilisation du vaccin chez les bovins femelles soumis à des vaccinations répétées. CattleMarker IBR Inactivated possède le même adjuvant hautement puissant (le Procision-A) que PregSure BVD et est produit à partir de la même lignée cellulaire rénale d'origine bovine (MDBK).

Cependant, le processus de fabrication de CattleMarker IBR Inactivated conduit à une quantité de restes d'ANLPA (par ex. des débris cellulaires de MDBK) inférieure à celle de PregSure BVD. Une étape de filtration utilisant trois membranes de filtration a été intégrée au processus de production afin de clarifier les préparations d'antigènes. Des données ont été fournies pour démontrer l'efficacité de l'étape de filtration. Ces résultats montrent que la teneur en protéines totale par ml est supérieure dans les lots d'antigènes BVDV-1 par rapport aux lots d'antigènes BoHV-1. Dans une étude d'hyperimmunisation, il a été démontré que ces ANLPA restants à l'issue du processus de fabrication de CattleMarker IBR Inactivated ne déclenchaient pas la production d'alloanticorps à un taux semblable à celui des animaux hyperimmunisés avec PregSure BVD.

En outre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'est engagé pour la phase post-autorisation à définir un taux maximal de protéines totales pour la libération des lots et à réaliser deux

études supplémentaires afin d'examiner les interactions possibles des vaccinations avec CattleMarker IBR Inactivated chez les animaux ayant été antérieurement vaccinés avec PregSure BVD ou d'autres vaccins. Une stratégie de surveillance et de suivi a également été proposée, qui, outre les études suggérées, est jugée adéquate et proportionnelle au risque identifié. Par rapport à la stratégie de surveillance et de suivi proposée, une étude prospective à grande échelle réalisée après la mise sur le marché est considérée comme étant moins efficace pour déterminer si le taux de PNB est acceptable, car le nombre d'animaux à inclure dans une telle étude dépasserait plusieurs milliers (en raison de la fréquence de la PNB qui s'élève à approximativement 0,01 %) et la période anticipée pour l'apparition de cas de PNB suite à la vaccination ne serait pas plus courte. Les mesures proposées, qui seront incluses dans le plan de gestion des risques, sont considérées comme étant proportionnelles et comme représentant la manière la plus efficace de lutter contre le risque de PNB.

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Évaluation des bénéfices

Les vaccins sont des outils importants dans la lutte contre l'herpès virus bovin de type 1, qui est une maladie à notification obligatoire dans plusieurs États membres (par ex. l'Allemagne, l'Autriche et le Danemark). Les vaccins RIB délétés gE tels que CattleMarker IBR Inactivated sont des vaccins «DIVA» («Differentiating Infected from Vaccinated Animals»), différenciant les animaux infectés des animaux vaccinés. Plusieurs vaccins vivants et marqueurs RIB inactivés sont autorisés et utilisés avec succès dans l'UE. En raison de l'efficacité et de la sécurité des vaccins RIB délétés gE actuellement utilisés sur le marché, l'éradication de la RIB progresse bien et plusieurs pays européens ont quasiment éliminé le BoHV-1.

CattleMarker IBR Inactivated satisfait aux critères déterminés pour un vaccin marqueur RIB efficace et apporte tous les bénéfices thérapeutiques.

Évaluation des risques

La PNB est une maladie qui peut être fatale chez les veaux nouveau-nés et qui a été expérimentalement reproduite par la prise de colostrum provenant de femelles ayant des alloanticorps. La vaccination avec PregSure BVD dans les années 2000 a considérablement augmenté la fréquence de cette maladie, ce qui a conduit à la caractérisation d'une forte association entre l'apparition de la PNB et l'utilisation de Pregsure BVD. Cependant, la fréquence de PNB causée par la vaccination avec PregSure BVD n'a pas été solidement déterminée et varie entre 5 % et 0,004 % selon la source; le CVMP a estimé cette fréquence à 0,01 % au cours de la procédure réalisée au titre de l'article 78. CattleMarker IBR Inactivated contient le même adjuvant (Procision-A) que PregSure BVD et la production virale utilise également une lignée cellulaire rénale d'origine bovine (MDBK). Une association entre la PNB et une réaction allo-immune aux antigènes non liés au principe actif (ANLPA) (par ex. la lignée cellulaire rénale bovine et toutes les substances antigéniques restantes à la fin du processus de fabrication) est communément admise. Des données ont été fournies pour démontrer que CattleMarker IBR Inactivated, contrairement à PregSure BVD, possède une portion réduite d'une quantité significative immunologiquement d'ANLPA restant à la fin du processus de fabrication sur la lignée cellulaire rénale d'origine bovine dans le produit final. Dans une étude d'hyperimmunisation, des injections répétées de CattleMarker IBR Inactivated ne déclenchaient pas la production d'alloanticorps à un taux semblable à celui des animaux hyperimmunisés par PregSure BVD. Cependant, un motif de préoccupation demeure et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'est engagé à étudier de manière plus approfondie ce résultat par le biais de deux études similaires supplémentaires. Enfin, par rapport aux données publiées sur la réponse des alloanticorps déclenchée par d'autres vaccins sur le marché, le risque de PNB pour CattleMarker IBR Inactivated semble être considérablement inférieur à celui pour PregSure BVD.

Aucune autre préoccupation n'a été notifiée par l'État membre de référence.

Mesures d'atténuation des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a proposé un programme de surveillance pharmacologique après la mise sur le marché reposant sur son système de pharmacovigilance habituel pour le suivi des animaux vaccinés avec CattleMarker IBR Inactivated. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'est engagé à mener des investigations approfondies pour toute mortalité inexplicable chez les descendants des animaux vaccinés après une utilisation documentée des vaccins. Ces mesures sont proportionnelles au risque de PNB et incluent toutes les connaissances actuelles en matière de PNB ayant été recueillies à la suite d'un incident avec PregSure BVD. Compte tenu du fait que la fréquence de PNB devrait être très inférieure à 0,01 % (fréquence de PNB avec PregSure BVD), ces mesures, qui seront incluses dans un plan de gestion des risques, sont considérées comme étant la manière la plus efficace pour lutter contre ce risque.

Évaluation du rapport global bénéfice/risque

Dans l'ensemble, le rapport bénéfice/risque pour CattleMarker IBR Inactivated émulsion injectable est considéré comme étant positif, sous réserve de la réalisation d'études supplémentaires et de la mise en œuvre de mesures complémentaires précisées dans le plan de gestion des risques.

Motifs justifiant l'octroi des autorisations de mise sur le marché

Considérant ce qui suit:

- le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni des données démontrant que le risque que des injections répétées avec CattleMarker IBR Inactivated puissent induire une PNB est significativement moins élevé qu'avec PregSure BVD;
- une série de mesures pour la qualité, l'atténuation des risques et la surveillance a été proposée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, laquelle sera incluse dans le plan de gestion des risques et est jugée adéquate et proportionnelle au risque identifié de développement de PNB;

le CVMP a recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour CattleMarker IBR Inactivated émulsion injectable pour les bovins soumis aux conditions affectant les autorisations de mise sur le marché comme indiqué à l'annexe IV.

Annexe III

Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides sont les versions définitives établies pendant la procédure du groupe de coordination.

Annexe IV

Conditions relatives à l'autorisation de mise sur le marché

Les autorités nationales compétentes, sous la coordination de l'État membre de référence, devront s'assurer que les conditions suivantes sont respectées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

- Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra mener une étude de laboratoire contrôlée pour confirmer que l'hyperimmunisation des bovins avec CattleMarker IBR Inactivated n'induit pas de réponse en alloanticorps significative au niveau des cellules CMH-I et MDBK et aussi pour évaluer si la vaccination avec d'autres vaccins pour bovins produits sur des lignées cellulaires bovines et ayant une quantité élevée d'ANLPA, suivie par un rappel avec CattleMarker IBR Inactivated, conduit à une augmentation importante en titres en alloanticorps par rapport aux cellules CMH-I et MDBK. Étant donné qu'une absence de réponse en alloanticorps est prévue, ce qui conduirait à des résultats négatifs, ces vaccins devront être comparés à des données disponibles sur Pregsure BVD en utilisant un contrôle interne positif approprié. Pour répondre aux préoccupations quant à la réponse en alloanticorps, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer que les résultats de l'étude puissent être interprétés de manière fiable. Avant la mise sur le marché de l'UE de CattleMarker IBR Inactivated, les résultats devront être soumis aux autorités nationales compétentes afin qu'elles puissent les évaluer jusqu'à ce qu'elles aient obtenu entière satisfaction.
- Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera une étude pour évaluer le rappel potentiel de CattleMarker IBR Inactivated sur les cellules CMH-I ou les réponses en anticorps par opsonisation chez les bovins ayant été précédemment vaccinés avec PregSure BVD. Avant la mise sur le marché de l'UE de CattleMarker IBR Inactivated, les résultats devront être soumis aux autorités nationales compétentes afin qu'elles puissent les évaluer jusqu'à ce qu'elles aient obtenu entière satisfaction.
- Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché inclura dans le produit fini une nouvelle spécification d'une teneur maximale totale en protéines. Pour définir cette spécification, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra:
 - valider cliniquement la limite supérieure de la teneur totale en protéines. La limite devra être égale ou inférieure à la quantité de protéines totale du vaccin CattleMarker IBR utilisé dans l'étude d'hyperimmunisation 9134R-08-11-457;
 - montrer qu'il n'y a pas d'incidence de l'augmentation de l'échelle (dans le pire des cas, par ex. le lot commercial maximal) sur l'efficacité de la diminution progressive de la teneur totale en protéines.
 - Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra envisager de développer une méthode pour analyser la teneur en protéines dans le produit fini.
- Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra mettre en œuvre un plan unique de gestion des risques définissant les mesures suivantes en matière d'atténuation et de surveillance des risques:
 - avant le lancement du vaccin sur le marché et annuellement par la suite, fournir une formation spécifique aux équipes techniques et responsables de ventes bovines quant au profil de sécurité du produit CattleMarker IBR Inactivated, à la PNB et aux obligations en matière de pharmacovigilance;

- envoyer une lettre à tous les clients recevant CattleMarker IBR Inactivated pour la première fois avec des informations supplémentaires afin d'accroître la sensibilisation concernant des cas possibles de PNB;
- outre le système de pharmacovigilance mis en place pour le suivi des animaux vaccinés avec CattleMarker IBR Inactivated, mener des investigations approfondies pour toute mortalité inexplicable chez les descendants des animaux vaccinés après une utilisation documentée de CattleMarker IBR Inactivated. Des analyses seront réalisées sur tout veau présentant un diagnostic de PNB confirmé afin de détecter des alloanticorps CMH-1.

Ces investigations approfondies comprennent:

1. l'exclusion de causes infectieuses, toxiques ou autres chez les animaux vivants, qui devra être détaillée dans le plan de gestion des risques;
 2. si l'animal est mort, une histopathologie de la moelle osseuse montre une hypoplasie trilignée;
 3. si l'animal est vivant, une thrombocytopénie profonde (avec ou sans neutropénie, lymphopénie et anémie non régénérative).
- des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) devront être fournis tous les 6 mois au cours des 5 premières années de commercialisation;
 - fournir un plan de secours dans les cas peu probables où des PNB surviendraient impliquant des femelles vaccinées avec CattleMarker IBR;
 - utiliser des procédures de rappel de lots/produits conformes aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). Si des propositions pour d'autres schémas vaccinaux, des indications ou des contre-indications sont nécessaires, ces mesures réglementaires devront également être traitées conformément aux pratiques d'exploitation habituelles concernant les rapports d'événements indésirables et les variations associées aux médicaments à usage vétérinaire.
 - utiliser les pratiques existantes en matière de colostrum en cas de cas de PNB et élaborer des mesures d'atténuation supplémentaires concernant le colostrum.

Des mises à jour du plan de gestion des risques devront être proposées le cas échéant dès que des problèmes surviendront, sinon le plan de gestion des risques devra être révisé au moins une fois par an, conjointement avec la soumission des PSUR.

Les résultats de l'étude mentionnée ci-dessus devront être fournis aux autorités nationales compétentes concernées afin d'être évalués avant la mise sur le marché de l'UE de CattleMarker IBR Inactivated et dans les 24 mois suivant la décision de la Commission. Le plan de gestion des risques doit être soumis aux autorités nationales compétentes dans un délai de 6 mois suivant la décision de la Commission et maintenu jusqu'à ce que les autorités nationales compétentes concernées estiment que le profil de risque du produit a été suffisamment caractérisé et que toutes les mesures appropriées d'atténuation et de surveillance des risques ont été mises en œuvre.