

## **Annexe I**

**Liste reprenant les noms, la forme pharmaceutique, le dosage du médicament vétérinaire, l'espèce animale et le titulaire des autorisations de mise sur le marché dans les États membres**

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale
Autriche	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAGNE	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A sérotype A1, suspension acellulaire inactivée contenant une leucotoxine, <i>Histophilus somni</i> , activité selon Ph. Eur., souche Bailie, inactivée	Émulsion injectable	Bovins à partir de l'âge de 2 mois
Belgique	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAGNE	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A sérotype A1, suspension acellulaire inactivée contenant une leucotoxine, <i>Histophilus somni</i> , activité selon Ph. Eur., souche Bailie, inactivée	Émulsion injectable	Bovins à partir de l'âge de 2 mois
République tchèque	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAGNE	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekční emulze pro skot	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A sérotype A1, suspension acellulaire inactivée contenant une leucotoxine, <i>Histophilus somni</i> , activité selon Ph. Eur., souche Bailie, inactivée	Émulsion injectable	Bovins à partir de l'âge de 2 mois
Danemark	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAGNE	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A sérotype A1, suspension acellulaire inactivée contenant une leucotoxine, <i>Histophilus somni</i> , activité selon Ph. Eur., souche Bailie, inactivée	Émulsion injectable	Bovins à partir de l'âge de 2 mois

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale
France	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAGNE	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A sérotype A1, suspension acellulaire inactivée contenant une leucotoxine, <i>Histophilus somni</i> , activité selon Ph. Eur., souche Bailie, inactivée	Émulsion injectable	Bovins à partir de l'âge de 2 mois
Allemagne	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAGNE	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A sérotype A1, suspension acellulaire inactivée contenant une leucotoxine, <i>Histophilus somni</i> , activité selon Ph. Eur., souche Bailie, inactivée	Émulsion injectable	Bovins à partir de l'âge de 2 mois
Grèce	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAGNE	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A sérotype A1, suspension acellulaire inactivée contenant une leucotoxine, <i>Histophilus somni</i> , activité selon Ph. Eur., souche Bailie, inactivée	Émulsion injectable	Bovins à partir de l'âge de 2 mois
Hongrie	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAGNE	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A sérotype A1, suspension acellulaire inactivée contenant une leucotoxine, <i>Histophilus somni</i> , activité selon Ph. Eur., souche Bailie, inactivée	Émulsion injectable	Bovins à partir de l'âge de 2 mois

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale
Irlande	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAGNE	HIPRABOVIS PNEUMOS émulsion injectable pour bovins	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A sérotype A1, suspension acellulaire inactivée contenant une leucotoxine, <i>Histophilus somni</i> , activité selon Ph. Eur., souche Bailie, inactivée	Émulsion injectable	Bovins à partir de l'âge de 2 mois
Italie	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAGNE	HIPRABOVIS PNEUMOS émulsion injectable pour bovins	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A sérotype A1, suspension acellulaire inactivée contenant une leucotoxine, <i>Histophilus somni</i> , activité selon Ph. Eur., souche Bailie, inactivée	Émulsion injectable	Bovins à partir de l'âge de 2 mois
Pologne	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAGNE	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A sérotype A1, suspension acellulaire inactivée contenant une leucotoxine, <i>Histophilus somni</i> , activité selon Ph. Eur., souche Bailie, inactivée	Émulsion injectable	Bovins à partir de l'âge de 2 mois
Portugal	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAGNE	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injecção para bovinos	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A sérotype A1, suspension acellulaire inactivée contenant une leucotoxine, <i>Histophilus somni</i> , activité selon Ph. Eur., souche Bailie, inactivée	Émulsion injectable	Bovins à partir de l'âge de 2 mois

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale
République slovaque	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAGNE	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A sérotype A1, suspension acellulaire inactivée contenant une leucotoxine, <i>Histophilus somni</i> , activité selon Ph. Eur., souche Bailie, inactivée	Émulsion injectable	Bovins à partir de l'âge de 2 mois
Espagne	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAGNE	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A sérotype A1, suspension acellulaire inactivée contenant une leucotoxine, <i>Histophilus somni</i> , activité selon Ph. Eur., souche Bailie, inactivée	Émulsion injectable	Bovins à partir de l'âge de 2 mois
Pays-Bas	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAGNE	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A sérotype A1, suspension acellulaire inactivée contenant une leucotoxine, <i>Histophilus somni</i> , activité selon Ph. Eur., souche Bailie, inactivée	Émulsion injectable	Bovins à partir de l'âge de 2 mois
Royaume-Uni	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAGNE	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A sérotype A1, suspension acellulaire inactivée contenant une leucotoxine, <i>Histophilus somni</i> , activité selon Ph. Eur., souche Bailie, inactivée	Émulsion injectable	Bovins à partir de l'âge de 2 mois

## **Annexe II**

### **Conclusions scientifiques et motifs de la suspension de(s) (l')autorisation(s) de mise sur le marché**

# **RESUME GENERAL DE L'EVALUATION SCIENTIFIQUE DE HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS ET NOMS ASSOCIES**

## **1. Introduction**

HIPRABOVIS PNEUMOS émulsion injectable pour bovins est un vaccin inactivé pour la réduction des signes cliniques et des lésions pulmonaires dues à *Mannheimia haemolytica* sérotype A1 et à *Histophilus somni*, chez les veaux à partir de l'âge de 2 mois.

Depuis octobre 2010, le nombre de rapports d'événements ressemblant à des réactions anaphylactiques, dont certains ont été fatals, a augmenté (de 12 à 24), surtout dans quatre des 16 États membres de l'Union européenne (UE) dans lesquels le produit est autorisé. Ces rapports ont suscité des inquiétudes quant à une association potentielle avec l'utilisation de HIPRABOVIS PNEUMOS émulsion injectable pour bovins. Bien qu'il ne soit pas clair si ces événements représentaient de «vraies» réactions anaphylactiques ou s'ils résultait de signes cliniques similaires, induits par des événements anaphylactoïdes ou liés à des endotoxines, le terme de «type anaphylactique» est utilisé ci-après pour décrire les événements indésirables rapportés. Le plus grand nombre d'événements indésirables a été signalé en France. Après la mise sur le marché initiale du vaccin en France en 2009, il a été estimé que la fréquence d'événements indésirables déclarés par rapport à la quantité de produit vendue était d'environ un animal touché pour 860 animaux traités (neuf rapports d'événements indésirables concernant 69 animaux touchés, dont 18 qui sont morts). Après évaluation des événements indésirables, l'autorité compétente française a considéré que le rapport bénéfice/risque pour le produit était défavorable et a suspendu l'autorisation de mise sur le marché en France par mesure de précaution, jusqu'à ce que la cause des événements indésirables ait pu être identifiée et que des mesures correctives aient pu être prises.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a volontairement arrêté les ventes du produit en mars 2011, d'abord en France, puis dans tous les autres États membres concernés de l'UE. Les autorisations de mise sur le marché en Espagne et en Italie ont été suspendues par les autorités nationales compétentes, respectivement le 11 et le 20 avril 2011.

## **2. Discussion des données disponibles**

Des événements indésirables concernant des réactions de type anaphylactique, dont certains ont été fatals, ont été rapportés dans quatre États membres de l'UE. À ce jour, aucun événement indésirable n'a été signalé dans les 12 autres États membres concernés. La fréquence des événements rapportés varie selon les États membres et ne semble pas refléter directement la quantité de produit vendue. Des événements indésirables de type anaphylactique ont été signalés avec la fréquence la plus élevée dans trois des 16 États membres dans lesquels le produit est autorisé, à savoir en Belgique, en France et en Italie. Par ailleurs, en Espagne, qui enregistre environ la moitié de la totalité des ventes du produit réalisées dans l'UE, deux événements indésirables ont été rapportés à ce jour. En France, l'incidence des événements de type anaphylactique rapportés a été estimée à 0,177 % ou 1 animal touché pour 560 animaux traités. Entre le 1<sup>er</sup> avril 2010 et le 28 février 2011, l'incidence globale des événements indésirables dans l'UE a été estimée à environ 0,048 % (ou «rare») et l'incidence des cas mortels à environ 0,0087 % (ou «très rare»).

Le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) a estimé que les données de pharmacovigilance (rapports d'événements indésirables) indiquaient que la fréquence des événements rapportés concernant des réactions de type anaphylactique était variable dans l'ensemble de l'UE. Le

comité a examiné le rôle possible de facteurs additionnels contribuant aux événements indésirables rapportés, tels que des effets liés à la qualité (des lots), des effets liés aux animaux (par exemple, aux conditions d'élevage et à la sensibilité en fonction de l'âge); d'interactions et/ou de facteurs géographiques. Le lien potentiel entre les événements indésirables rapportés et la possibilité d'effets dus à l'endotoxine associés au produit a été examiné. Cependant, les données évaluées n'ont pas permis de tirer une conclusion définitive concernant ces hypothèses. Suite à l'évaluation des données présentées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, il a été considéré que les informations étaient insuffisantes pour identifier le mécanisme sous-jacent des événements de type anaphylactique observés après l'administration de HIPRABOVIS PNEUMOS émulsion injectable pour bovins ou les facteurs potentiels pouvant contribuer à de tels événements.

Le comité a passé en revue les études en cours et celles prévues par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, visant à déterminer la relation potentielle entre HIPRABOVIS PNEUMOS émulsion injectable pour bovins et les événements indésirables de type anaphylactique. Un essai clinique a porté sur le rôle possible des vaccins contre le virus respiratoire syncytial bovin en tant que facteur potentiel prédisposant aux événements indésirables après l'utilisation de HIPRABOVIS PNEUMOS émulsion injectable pour bovins. Il a été considéré que les conditions dans lesquelles l'étude a été menée et le nombre limité d'animaux inclus étaient insuffisants pour tirer des conclusions définitives afin d'expliquer l'augmentation des événements de type anaphylactique observés sur le terrain ou pour recommander des mesures visant à réduire le risque de tels événements. Une seconde étude, portant également sur le rôle potentiel des vaccins contre le virus respiratoire syncytial bovin comme facteur prédisposant était en cours et les résultats sont attendus pour fin juillet 2011. L'accent mis par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché sur l'étude du rôle de l'infection ou de la vaccination par le virus respiratoire syncytial bovin a été considéré comme visant à exclure d'autres facteurs de risque possibles pouvant contribuer aux événements indésirables. Il a été recommandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de procéder à une recherche approfondie de tous les facteurs potentiels susceptibles de contribuer aux événements indésirables.

Le comité a examiné les mesures proposées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour atténuer le risque d'événements de type anaphylactique à la suite de l'utilisation du produit. En l'absence de cause sous-jacente identifiée pour les événements indésirables observés, pour le moment, les modifications proposées pour le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et les informations sur le produit ont, dans l'ensemble, été jugées insuffisantes pour minimiser le risque d'événements indésirables de type anaphylactique à la suite de l'administration de HIPRABOVIS PNEUMOS émulsion injectable pour bovins dans les conditions d'utilisation autorisées. Bien qu'il ait été considéré qu'une révision future du texte du RCP pourrait être utile, afin qu'il reflète avec davantage de précision la fréquence et la gravité des événements indésirables rapportés, une telle modification n'a pas été considérée comme constituant une mesure adaptée pour résoudre le problème des événements indésirables de type anaphylactique. Il a été noté que depuis mars 2011, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a volontairement arrêté les ventes du produit dans tous les États membres concernés de l'UE dans lesquels le produit est autorisé.

Tout en reconnaissant les limites inhérentes des données de pharmacovigilance et la taille limitée de l'étude clinique menée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le CVMP, après avoir évalué les données disponibles, a conclu que les résultats mentionnés ci-dessus apportent des éléments permettant de suggérer une association entre les événements indésirables de type anaphylactique observés et l'administration de HIPRABOVIS PNEUMOS émulsion injectable pour bovins. Le mécanisme sous-jacent et les facteurs de contribution potentiels associés aux événements n'ont pas encore été élucidés. Une étude de laboratoire est actuellement en cours; des investigations futures seront toutefois nécessaires pour déterminer la ou les causes sous-jacentes des événements indésirables de type anaphylactique rapportés.

### 3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

HIPRABOVIS PNEUMOS émulsion injectable pour bovins est le seul vaccin actuellement autorisé dans l'UE, qui associe les composants actifs *Mannheimia haemolytica* et *Histophilus somni*. Il augmente le nombre d'options vaccinales disponibles. Le vaccin est censé être bénéfique pour la santé et le bien-être des troupeaux, en réduisant les lésions pulmonaires et les signes cliniques dus à *Mannheimia haemolytica* sérotype A1 et à *Histophilus somni* chez les bovins. Alors que les bénéfices pour la santé et le bien-être des animaux, ainsi que du point de vue économique, de la vaccination contre les maladies respiratoires des bovins sont reconnus, HIPRABOVIS PNEUMOS émulsion injectable pour bovins n'est pas un vaccin indispensable pour les bovins. Il existe sur le marché de l'UE d'autres outils valables pour le traitement et le contrôle des maladies induites par *Mannheimia haemolytica* et *Histophilus somni*.

Les principaux risques associés au produit concernent la possibilité de survenue d'événements indésirables de type anaphylactique chez les animaux traités, dont certains ont été fatals. En France, l'incidence des événements indésirables de type anaphylactique rapportés a été estimée à 0,177 % ou 1 animal touché pour 560 animaux traités. Entre le 1<sup>er</sup> avril 2010 et le 28 février 2011, l'incidence globale dans l'UE des événements indésirables rapportés à la suite de l'utilisation du produit a été estimée à 0,048 % (ou «rare») entre le 1<sup>er</sup> avril 2010 et le 28 février 2011 et l'incidence des cas mortels a été de 0,0087 % (ou «très rare»). La fréquence des événements indésirables de type anaphylactique rapportés à la suite de l'utilisation du produit a sensiblement augmenté depuis octobre 2010 en Belgique, en France et en Italie, par comparaison avec d'autres États membres concernés. Sur la base des données de sécurité post-autorisation, il n'y a pas de preuve que le produit représente un risque pour l'utilisateur, le consommateur ou l'environnement.

Les données évaluées indiquent une association entre la vaccination des bovins par HIPRABOVIS PNEUMOS émulsion injectable pour bovins et la survenue d'événements de type anaphylactique, qui ont récemment augmenté dans certains États membres de l'UE. Le mécanisme sous-jacent des événements observés et les facteurs potentiels de contribution à ces événements sont actuellement inconnus et font l'objet de recherches qui sont en cours. La ou les causes sous-jacentes n'ayant pas encore été déterminées, il n'a pas été possible d'identifier des mesures correctives appropriées pour minimiser le risque de tels événements indésirables. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a pris des mesures de précaution en arrêtant les ventes du produit dans l'UE.

Aucune mesure corrective ne pouvant être mise en place pour le moment, il ne peut être exclu que les événements indésirables graves rapportés dans certains États membres puissent également survenir dans d'autres États membres, qui n'ont pas été touchés à ce jour. Le risque potentiel de tels événements à la suite de l'utilisation du produit a été considéré comme inacceptable par rapport au bénéfice qu'il apporte. Le CVMP a estimé 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

- des événements indésirables de type anaphylactique, dont certains ont été fatals, signalés après l'utilisation de HIPRABOVIS PNEUMOS émulsion injectable pour bovins, indiquent une association avec le produit;
- la cause sous-jacente des événements indésirables observés n'a pas encore été déterminée et par conséquent aucune mesure spécifique n'a pu être recommandée pour s'assurer que le produit ne soit pas associé à un risque inacceptable d'événements de type anaphylactique, dont certains ont été fatals, dans les conditions d'utilisation autorisées;
- le CVMP a estimé que le rapport bénéfice/risque de HIPRABOVIS PNEUMOS émulsion injectable pour bovins est défavorable dans les conditions d'utilisation autorisées,

le CVMP, conformément à l'article 83, paragraphe 1, alinéa a), de la directive 2001/82/CE, recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires mentionnés dans l'annexe I de l'avis du CVMP.

## **Conditions de la levée de la suspension**

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit rechercher la nature qualitative des événements indésirables observés, ainsi que les facteurs potentiels pouvant expliquer les différences régionales observées en ce qui concerne les événements indésirables; il doit proposer des mesures appropriées visant à atténuer le risque de survenue de tels événements indésirables, afin de démontrer un rapport bénéfice/risque favorable pour le produit, lorsqu'il est utilisé conformément aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit.