

## **Allegato I**

**Elenco dei nomi, forma farmaceutica, dosaggio del medicinale veterinario, specie animale, via di somministrazione, richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri**

<b>Stato membro dell'UE/del SEE</b>	<b>Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>Dosaggio</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Belgio	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Ogni dose da 2 ml contiene: virus dell'herpes bovino di tipo 1 (Bovine Herpes Virus type 1, BoHV-1) con gE inattivate, ceppo Difivac, per indurre un titolo medio geometrico di sieroneutralizzazione $\geq 5,5 \log_2$	Emulsione per iniezione	Bestiame	Uso per via sottocutanea
Bulgaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Ogni dose da 2 ml contiene: virus dell'herpes bovino di tipo 1 (Bovine Herpes Virus type 1, BoHV-1) con gE inattivate, ceppo Difivac, per indurre un titolo medio geometrico di sieroneutralizzazione $\geq 5,5 \log_2$	Emulsione per iniezione	Bestiame	Uso per via sottocutanea
Croazia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Ogni dose da 2 ml contiene: virus dell'herpes bovino di tipo 1 (Bovine Herpes Virus type 1, BoHV-1) con gE inattivate, ceppo Difivac, per indurre un titolo medio geometrico di sieroneutralizzazione $\geq 5,5 \log_2$	Emulsione per iniezione	Bestiame	Uso per via sottocutanea

<b>Stato membro dell'UE/del SEE</b>	<b>Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>Dosaggio</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Francia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Ogni dose da 2 ml contiene: virus dell'herpes bovino di tipo 1 (Bovine Herpes Virus type 1, BoHV-1) con gE inattivate, ceppo Difivac, per indurre un titolo medio geometrico di sieroneutralizzazione $\geq 5,5 \log_2$	Emulsione per iniezione	Bestiame	Uso per via sottocutanea
Germania	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Ogni dose da 2 ml contiene: virus dell'herpes bovino di tipo 1 (Bovine Herpes Virus type 1, BoHV-1) con gE inattivate, ceppo Difivac, per indurre un titolo medio geometrico di sieroneutralizzazione $\geq 5,5 \log_2$	Emulsione per iniezione	Bestiame	Uso per via sottocutanea
Irlanda	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Ogni dose da 2 ml contiene: virus dell'herpes bovino di tipo 1 (Bovine Herpes Virus type 1, BoHV-1) con gE inattivate, ceppo Difivac, per indurre un titolo medio geometrico di sieroneutralizzazione $\geq 5,5 \log_2$	Emulsione per iniezione	Bestiame	Uso per via sottocutanea

<b>Stato membro dell'UE/del SEE</b>	<b>Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>Dosaggio</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Italia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Ogni dose da 2 ml contiene: virus dell'herpes bovino di tipo 1 (Bovine Herpes Virus type 1, BoHV-1) con gE inattivate, ceppo Difivac, per indurre un titolo medio geometrico di sieroneutralizzazione $\geq 5,5 \log_2$	Emulsione per iniezione	Bestiame	Uso per via sottocutanea
Paesi Bassi	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Ogni dose da 2 ml contiene: virus dell'herpes bovino di tipo 1 (Bovine Herpes Virus type 1, BoHV-1) con gE inattivate, ceppo Difivac, per indurre un titolo medio geometrico di sieroneutralizzazione $\geq 5,5 \log_2$	Emulsione per iniezione	Bestiame	Uso per via sottocutanea
Polonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Ogni dose da 2 ml contiene: virus dell'herpes bovino di tipo 1 (Bovine Herpes Virus type 1, BoHV-1) con gE inattivate, ceppo Difivac, per indurre un titolo medio geometrico di sieroneutralizzazione $\geq 5,5 \log_2$	Emulsione per iniezione	Bestiame	Uso per via sottocutanea

<b>Stato membro dell'UE/del SEE</b>	<b>Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>Dosaggio</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Portogallo	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Ogni dose da 2 ml contiene: virus dell'herpes bovino di tipo 1 (Bovine Herpes Virus type 1, BoHV-1) con gE inattivate, ceppo Difivac, per indurre un titolo medio geometrico di sieroneutralizzazione $\geq 5,5 \log_2$	Emulsione per iniezione	Bestiame	Uso per via sottocutanea
Romania	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Ogni dose da 2 ml contiene: virus dell'herpes bovino di tipo 1 (Bovine Herpes Virus type 1, BoHV-1) con gE inattivate, ceppo Difivac, per indurre un titolo medio geometrico di sieroneutralizzazione $\geq 5,5 \log_2$	Emulsione per iniezione	Bestiame	Uso per via sottocutanea
Slovenia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Ogni dose da 2 ml contiene: virus dell'herpes bovino di tipo 1 (Bovine Herpes Virus type 1, BoHV-1) con gE inattivate, ceppo Difivac, per indurre un titolo medio geometrico di sieroneutralizzazione $\geq 5,5 \log_2$	Emulsione per iniezione	Bestiame	Uso per via sottocutanea

<b>Stato membro dell'UE/del SEE</b>	<b>Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>Dosaggio</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Spagna	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Ogni dose da 2 ml contiene: virus dell'herpes bovino di tipo 1 (Bovine Herpes Virus type 1, BoHV-1) con gE inattivate, ceppo Difivac, per indurre un titolo medio geometrico di sieroneutralizzazione $\geq 5,5 \log_2$	Emulsione per iniezione	Bestiame	Uso per via sottocutanea
Regno Unito	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Ogni dose da 2 ml contiene: virus dell'herpes bovino di tipo 1 (Bovine Herpes Virus type 1, BoHV-1) con gE inattivate, ceppo Difivac, per indurre un titolo medio geometrico di sieroneutralizzazione $\geq 5,5 \log_2$	Emulsione per iniezione	Bestiame	Uso per via sottocutanea

## **Allegato II**

### **Conclusioni scientifiche e motivi del rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

# Riassunto generale della valutazione scientifica di CattleMarker IBR Inattivato (vedere Allegato I)

## 1. Introduzione

CattleMarker IBR Inattivato emulsione iniettabile per bovini (di seguito definito CattleMarker IBR Inattivato) è un vaccino inattivato per la rinotracheite infettiva bovina (IBR) contenente la glicoproteina E deleta (gE) dell'herpes virus bovino tipo 1 (BoHV-1), ceppo Difivac. Il medicinale è indicato per l'immunizzazione attiva dei bovini sieronegativi a partire da due settimane d'età per ridurre i segni clinici (piressia e depressione) della IBR e la durata dell'escrezione del virus causato dall'infezione da BoHV-1. È indicata inoltre l'immunizzazione attiva delle femmine dei bovini a partire da sei mesi d'età:

- per ridurre i segni clinici (piressia e durata della dispnea) della rinotracheite infettiva bovina (IBR) e dell'escrezione del virus causato dall'infezione da BoHV-1;
- per ridurre l'incidenza degli aborti associati alle infezioni da BoHV-1 durante il secondo trimestre di gestazione dopo la provocazione, come dimostrato.

L'inizio e la durata della protezione per i bovini sieronegativi a partire da due settimane d'età è rispettivamente di due settimane e sei mesi dopo il completamento della prima vaccinazione.

L'inizio della protezione per le femmine dei bovini è di due settimane o 19 giorni prima dell'accoppiamento o dell'inseminazione e la durata è di 12 mesi dopo la prima vaccinazione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH), Zoetis Belgium SA, ha presentato una domanda di riconoscimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Belgio ai sensi dell'articolo 32 della direttiva 2001/82/CE. Per la procedura di mutuo riconoscimento (MRP), il Belgio ha agito come Stato membro di riferimento mentre Bulgaria, Croazia, Francia, Germania, Irlanda, Italia, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Romania, Slovenia, Spagna e Regno Unito erano gli Stati membri interessati.

Durante la MRP la Germania ha manifestato preoccupazione circa la sicurezza immunologica di CattleMarker IBR Inattivato, poiché la composizione di questo medicinale è simile a PregSure BVD. Quest'ultimo è un vaccino che ha mostrato di indurre una risposta anticorpale alloigenica di lunga durata che è stata associata con la pancitopenia neonatale del bovino (BNP), una malattia neonatale alloimmune, nella progenie delle riproduttrici vaccinate. CattleMarker IBR Inattivato è prodotto dalla stessa linea cellulare bovina ed è adiuvato con lo stesso adiuvante ad alta potenza, Procision-A, di PregSure BVD.

Il rischio potenziale di recidiva di BNP connesso all'uso di questo vaccino nelle vacche gravide è stato affrontato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio; tuttavia la Germania ha ritenuto che la gestione dei rischi proposta fosse inadeguata e che uno studio post-autorizzazione su larga scala dovesse essere avviato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tali questioni sono rimaste irrisolte, pertanto è stato avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali veterinari (CMDv). Poiché le questioni sollevate dalla Germania non sono state risolte, gli Stati membri interessati non hanno raggiunto un accordo in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio di CattleMarker IBR Inattivato. Di conseguenza, il 29 settembre 2015 la questione è stata deferita al CVMP ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CE.

Al CVMP è stato chiesto di valutare le questioni sollevate dalla Germania e di decidere se le autorizzazioni all'immissione in commercio per CattleMarker IBR Inattivato dovessero essere rilasciate.

## 2. Valutazione dei dati presentati

In base alla definizione di BNP, per la diagnosi della malattia in un vitello devono essere associati i seguenti tre criteri: 1) il vitello deve essere di età inferiore a un mese, 2) il vitello deve essere affetto da pancitopenia emorragica conseguente all'aplasia midollare, 3) devono essere escluse altre malattie/afezioni non interessanti il sistema immunitario con segni clinici simili inclusi nelle diverse diagnosi (quali BVD, trattamento con nitrofurano). In passato inizialmente i dati epidemiologici e successivamente il rapido incremento dei dati di farmacovigilanza hanno documentato un aumento della frequenza di questa reazione alloimmune tra la riproduttrice e il feto e infine è stata stabilita una stretta relazione tra l'insorgenza della BNP e la vaccinazione ripetuta delle riproduttrici con PregSure BVD. Nel 2010, in seguito a questi timori, è stata avviata una procedura ai sensi dell'articolo 78 della direttiva 2001/82/CE in cui il CVMP ha ritenuto che sebbene l'eziologia della BNP dovesse essere ancora stabilita, c'erano degli elementi atti a suggerire che PregSure BVD potesse essere collegato alla BNP e che il rapporto rischi/benefici per il medicinale fosse sfavorevole. Con le decisioni della Commissione 5694 del 10/08/2010 e 7077 del 07/10/2010 le autorizzazioni all'immissione in commercio per PregSure BVD sono state sospese. Successivamente, le autorizzazioni all'immissione in commercio per PregSure BVD sono state ritirate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio Pfizer (ora Zoetis) in tutta l'UE e nel 2011 anche nei paesi non UE dopo che sono state rese pubbliche segnalazioni di casi di BNP nelle mandrie vaccinate con PregSure BVD in Nuova Zelanda.

Tuttavia, nella valutazione effettuata nel quadro di questa procedura ai sensi dell'articolo 78 della direttiva 2001/82/CE, il CVMP ha stimato la frequenza della BNP causata da PregSure BVD pari a circa lo 0,01 %. L'epidemiologia della malattia è difficile da descrivere poiché un certo numero di potenziali distorsioni possono aver influenzato i risultati. Ci sono state grandi variazioni nelle relazioni di farmacovigilanza ed è difficile stabilire se esse siano correlate alle variazioni effettive della frequenza dell'occorrenza della BNP o a differenze nelle informazioni raccolte sull'afezione.

Il rischio potenziale di contrazione della BNP derivante dall'uso previsto di CattleMarker IBR Inattivato è associato alla composizione e alla produzione del vaccino e più precisamente alla quantità di antigeni non correlati al principio attivo (ANAS); inoltre, è connesso all'uso del vaccino nelle femmine dei bovini sottoposte a ripetute vaccinazioni. CattleMarker IBR Inattivato ha lo stesso adiuvante ad alta potenza, Procision-A, ed è coltivato sulla stessa linea cellulare del rene di origine bovina (MDBK) di PregSure BVD.

Tuttavia il processo produttivo di CattleMarker IBR Inattivato porta a una quantità di residuo di ANAS (per es. resti di cellule MDBK) inferiore a quella di PregSure BVD. Una fase di filtrazione a tre membrane è stata integrata nel processo produttivo per la chiarificazione delle preparazioni dell'antigene. Sono stati forniti dei dati per dimostrare l'efficacia della fase di filtrazione. Questi risultati evidenziano che il contenuto proteico complessivo per ml è maggiore nei lotti dell'antigene BVDV-1 rispetto ai lotti dell'antigene BoHV-1. In uno studio sull'iperimmunizzazione è stato dimostrato che questi ANAS rimanenti dal processo produttivo di CattleMarker IBR Inattivato non hanno determinato la produzione di alloanticorpi a un livello analogo degli animali iperimmunizzati con PregSure BVD.

Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato degli impegni post-autorizzazione per stabilire un livello massimo di proteine totali per il rilascio dei lotti e per effettuare due ulteriori studi al fine di valutare le possibili interazioni delle vaccinazioni con CattleMarker IBR Inattivato negli animali vaccinati precedentemente con PregSure BVD o con altri vaccini. Inoltre, è stata proposta una strategia di sorveglianza e controllo, che insieme con gli studi suggeriti è considerata adeguata e proporzionata ai rischi individuati. Un'indagine prospettica su larga scala post-immissione in commercio è considerata meno efficace per stabilire se il livello di BNP sia accettabile rispetto alla strategia di sorveglianza e controllo proposta, poiché il numero degli animali da sottoporre a tale studio sarebbe superiore a parecchie migliaia (a causa della frequenza della BNP stimata attorno

allo 0,01 %) e il periodo di tempo entro il quale sono attesi i casi di BNP in conseguenza della vaccinazione non sarebbe più breve. Le misure proposte, che saranno incluse in un piano di gestione dei rischi, sono considerate proporzionate e il modo più efficace per affrontare il rischio di BNP.

### **3. Valutazione rischi/benefici**

#### **Valutazione dei benefici**

I vaccini sono strumenti importanti per combattere l'infezione da virus erpetico bovino di tipo 1 che è una malattia soggetta a obbligo di denuncia in numerosi Stati membri, per es. Austria, Danimarca e Germania. I vaccini IBR gE deleti quali CattleMarker IBR Inattivato sono "vaccini DIVA", che differenziano gli animali infetti dagli animali vaccinati. Numerosi vaccini IBR marker vivi e inattivati sono autorizzati e utilizzati con successo in tutta l'UE. Grazie all'efficacia e alla sicurezza dei vaccini IBR gE deleti attualmente sul mercato l'eradicazione della IBR sta compiendo buoni progressi e numerosi paesi europei si stanno liberando dal BoHV-1.

CattleMarker IBR Inattivato soddisfa i criteri che contraddistinguono un efficace vaccino IBR marcatore e assicura un pieno beneficio terapeutico.

#### **Valutazione dei rischi**

La BNP è una malattia potenzialmente mortale nei vitelli neonati, che è stata riprodotta a livello sperimentale mediante l'assunzione di colostro dalle riproduttrici con alloanticorpi. La frequenza dell'affezione è stata esacerbata drasticamente dalla vaccinazione con PregSure BVD negli anni 2000, in cui si è caratterizzata una forte associazione tra l'insorgenza della BNP e l'uso di PregSure BVD. Tuttavia, la frequenza della BNP causata dalla vaccinazione con PregSure BVD non è stata stabilita con certezza, e varia dal 5 % allo 0,004 % in base alla fonte; il CVMP ha approssimato questa frequenza intorno allo 0,01 % nel corso della procedura di cui all'articolo 78. CattleMarker IBR Inattivato contiene lo stesso adiuvante Procision-A di PregSure BVD; anche la produzione del virus utilizza una linea cellulare del rene di origine bovina (MDBK). Un'associazione tra la BNP e la reazione alloimmune agli antigeni non correlati al principio attivo (ANAS) (per es. antigeni derivati dalla linea cellulare del rene bovino e tutte le sostanze antigeniche rimanenti dal processo produttivo) è ampiamente riconosciuta. Sono stati forniti dei dati per dimostrare che CattleMarker IBR Inattivato, a differenza di PregSure BVD, ha una ridotta quantità immunologicamente significativa di ANAS rimanenti dal proprio processo produttivo sulla linea cellulare del rene di origine bovina nel prodotto finale. In uno studio sulla iperimmunizzazione, iniezioni ripetute di CattleMarker IBR Inattivato non hanno determinato la produzione di alloanticorpi a un livello analogo a quello degli animali iperimmunizzati con PregSure BVD. Tuttavia, permane una preoccupazione e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si è impegnato ad analizzare ulteriormente questo risultato in due ulteriori studi simili. Infine, mediante il confronto con i dati pubblicati sulla risposta alloanticorpale innescata da altri vaccini commercializzati, il rischio di BNP associato a CattleMarker IBR Inattivato sembra essere significativamente inferiore a quello di PregSure BVD.

Nessun'altra preoccupazione è stata comunicata dallo Stato membro di riferimento.

#### **Misure di gestione dei rischi**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto un programma di sorveglianza post-immissione in commercio da attuare tramite il proprio abituale sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio degli animali vaccinati con CattleMarker IBR Inattivato. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si è impegnato a condurre esami diagnostici approfonditi per ogni mortalità anomala nella progenie degli animali vaccinati in seguito all'uso documentato dei vaccini. Queste misure sono proporzionate al rischio di BNP e contemplano tutte le attuali conoscenze sulla BNP

raccolte dagli episodi di PregSure BVD. Dal momento che la frequenza attesa della BNP è nettamente inferiore allo 0,01 % (frequenza di BNP con PregSure BVD), queste misure, che saranno incluse in un RMP, sono considerate il modo più efficace per prevenire questo rischio.

#### **Valutazione del rapporto rischi/benefici**

In generale, il rapporto rischi/benefici per CattleMarker IBR Inattivato emulsione iniettabile è considerato positivo, fatta salva la realizzazione di studi supplementari e l'applicazione di ulteriori misure specificate in un RMP.

### **Motivi del rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Considerato che

- il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati i quali dimostrano come il rischio di induzione della BNP tramite ripetute somministrazioni del vaccino CattleMarker IBR Inattivato sia significativamente inferiore rispetto a quello ascritto a PregSure BVD;
- il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto un insieme di misure di qualità, di attenuazione del rischio e di sorveglianza, che saranno incluse in un piano di gestione del rischio e sono ritenute adeguate e proporzionate al rischio individuato di sviluppo della BNP,

il CVMP ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per CattleMarker IBR Inattivato emulsione iniettabile per bovini fatto salvo il rispetto delle condizioni relative alle autorizzazioni all'immissione in commercio di cui all'Allegato IV.

## **Allegato III**

### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo**

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono validi nelle versioni definitive concordate nel corso della procedura dal gruppo di Coordinamento.

## Allegato IV

### Condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Le autorità nazionali competenti, coordinate dallo Stato membro di riferimento, hanno il compito di assicurare che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio soddisfi le condizioni illustrate di seguito.

- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio effettua uno studio di laboratorio controllato per confermare che l'iperimmunizzazione dei bovini con CattleMarker IBR Inattivato non induce una significativa risposta alloanticorpale alle cellule MHC-I e MDBK e, inoltre, per verificare se la vaccinazione con altri vaccini per bovini prodotti da linea cellulare bovina e con una grande quantità di ANAS seguiti da un richiamo con CattleMarker IBR Inattivato porti a un incremento significativo dei titoli alloanticorpali contro le cellule MHC-I e MDBK. Poiché è attesa un'assenza di risposta alloanticorpale, con conseguenti risultati negativi, si deve operare un confronto con i dati disponibili su PregSure BVD e con un adeguato controllo interno positivo. Per affrontare le preoccupazioni relative alla risposta alloanticorpale il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che i risultati dello studio possano essere interpretati in maniera attendibile. Prima di immettere CattleMarker IBR Inattivato nel mercato dell'UE i risultati devono essere presentati alle autorità nazionali competenti per essere da queste valutati in modo soddisfacente.
- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio effettua uno studio per valutare il potenziale effetto di richiamo di CattleMarker IBR Inattivato su ogni MHC-I o sulle risposte alloanticorpali opsonizzanti nei bovini precedentemente vaccinati utilizzando PregSure BVD. Prima di immettere CattleMarker IBR Inattivato nel mercato dell'UE i risultati devono essere presentati alle autorità nazionali competenti per essere da queste valutati in modo soddisfacente.
- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio include nel prodotto finito una nuova indicazione relativa al contenuto totale massimo di proteine. Per formulare questa indicazione il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve:
  - convalidare clinicamente il limite massimo in termini di contenuto totale di proteine. Tale limite deve essere pari o inferiore alla quantità totale di proteine del vaccino CattleMarker IBR usato nello studio sulla iperimmunizzazione 9134R-08-11-457;
  - dimostrare che non vi è alcun impatto dell'aumento di scala (considerando lo scenario più sfavorevole, per es. il lotto commerciale massimo) sull'efficacia della riduzione progressiva del contenuto totale di proteine;
  - prendere in considerazione lo sviluppo di un metodo per l'analisi del contenuto proteico nel prodotto finito.
- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio realizza un unico piano di gestione dei rischi che contempli le seguenti misure di riduzione del rischio e di controllo:
  - prima di immettere il vaccino sul mercato e successivamente ogni anno, fornire una formazione specifica ai venditori di bovini e a squadre di tecnici sul profilo di sicurezza di CattleMarker IBR Inattivato, sulla BNP e sugli obblighi in materia di farmacovigilanza;
  - inviare una lettera a tutti i clienti che ricevono CattleMarker IBR Inattivato per la prima volta con informazioni aggiuntive per sensibilizzare riguardo a possibili casi di BNP;

- in aggiunta all'abituale sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio degli animali vaccinati con CattleMarker IBR Inattivato, condurre esami diagnostici approfonditi su ogni mortalità anomala nella progenie degli animali vaccinati in seguito all'uso documentato di CattleMarker IBR Inattivato. Ciascun vitello con affezione confermata da BNP sarà esaminato per accertare la presenza di alloanticorpi MHC-I.

Questi esami diagnostici approfonditi comprendono:

1. l'esclusione di cause infettive, tossiche o di altro tipo negli animali vivi, da specificarsi ulteriormente nel piano di gestione del rischio.
  2. Se sono morti, l'esame istopatologico del midollo osseo mostra ipoplasia trilineare.
  3. Se sono vivi, grave trombocitopenia (con o senza neutropenia, linfopenia e anemia non rigenerativa).
- La fornitura, ogni sei mesi per i primi cinque anni di commercializzazione, di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).
  - L'istituzione di un piano di emergenza nell'improbabile circostanza che si manifestino casi di BNP a carico delle riproduttrici vaccinate con CattleMarker IBR Inattivato.
  - Il ricorso alle procedure esistenti di richiamo del medicinale/lotto GMP. Se dovessero rendersi necessarie proposte relative a programmi di immunizzazione alternativa, indicazioni o controindicazioni, anche queste misure di regolamentazione devono essere gestite coerentemente con le normali prassi operative per la segnalazione di eventi avversi e variazioni associate ai medicinali veterinari.
  - Il ricorso alla prassi esistente sul colostro in presenza di casi di BNP e sviluppare ulteriori misure di riduzione per il colostro.

Gli aggiornamenti del piano di gestione dei rischi devono essere proposti in base alle esigenze non appena insorgano problemi; in caso contrario, il piano di gestione del rischio deve essere riesaminato con cadenza almeno annuale, contestualmente alla presentazione dello PSUR.

I risultati del suddetto studio devono essere forniti alle autorità nazionali competenti ai fini della valutazione prima dell'immissione di CattleMarker IBR Inattivato sul mercato dell'UE ed entro 24 mesi dalla decisione della Commissione. Il piano di gestione dei rischi deve essere presentato alle autorità nazionali competenti entro sei mesi dalla decisione della Commissione e mantenuto in vigore fino a quando le autorità nazionali competenti interessate non ritengano che il profilo di rischio del medicinale sia stato sufficientemente caratterizzato e che tutte le opportune misure di mitigazione del rischio e di monitoraggio siano state attuate.