

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**НАИМЕНОВАНИЕ, ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА, КОНЦЕНТРАЦИЯ НА
ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ, ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, НАЧИН НА
ПРИЛОЖЕНИЕ, КАРЕНТЕН СРОК И ЗАЯВИТЕЛ/ПРИТЕЖАТЕЛ НА
ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА В ДЪРЖАВИТЕ-ЧЛЕНКИ**

Държава-членка	Заявител или притежател на лиценз за употреба	Търговско наименование	Фармацевтич на форма	Концентрация	Видове животни	Честота и начин на приложение	Препоръчителна доза	Карентен срок
Словашка република ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Словашка република	APPM RespiPharm	Инжекционна суспензия	Щамове <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> , произвеждащи Арх I, АрхII и АрхIII токсини : <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 2 $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 9 $\geq 5,2 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 11 $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> серотип A $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Среден титър на аглутинационни антитела след ваксинация при зайци	Прасета	Мускулно, дълбоко във вратния мускул. <u>Бременни свине майки:</u> Първоначална ваксинация: Първа инжекция 4-5 седмици преди очакваното раждане. Втора инжекция поне 2 седмици преди очакваното раждане. Бустер: Една инжекция 2-3 седмици преди всяко раждане. <u>Отбити прасенца:</u> Първа инжекция: На възраст 6-8 седмици. Реваксинация: След 14-21 дни.	<u>Бременни свине майки:</u> Доза на ваксината: 3 ml <u>Отбити прасенца:</u> Доза на ваксината: 2 ml.	Нула дни

¹ Издаден лиценз за употреба

Държава-членка	Заявител или притежател на лиценз за употреба	Търговско наименование	Фармацевтич на форма	Концентрация	Видове животни	Честота и начин на приложение	Препоръчителна доза	Карентен срок
Испания	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Словашка република	APPM Respiparm	Инжекционна суспензия	Щамове <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> , произвеждащи Арх I, АрхII и АрхIII токсини : <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 2 $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 9 $\geq 5,2 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 11 $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> серотип A $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Среден титър на аглутинационни антитела след ваксинация при зайци	Прасета	Мускулно, дълбоко във вратния мускул. <u>Бременни свине майки:</u> Първоначална ваксинация: Първа инжекция 4-5 седмици преди очакваното раждане Втора инжекция поне 2 седмици преди очакваното раждане Бустер: Една инжекция 2-3 седмици преди всяко раждане <u>Отбити прасенца:</u> Първа инжекция: На възраст 6-8 седмици Реваксинация: След 14-21 дни.	<u>Бременни свине майки:</u> Доза на ваксината: 3 ml <u>Отбити прасенца:</u> Доза на ваксината: 2 ml.	Нула дни

Държава-членка	Заявител или притежател на лиценз за употреба	Търговско наименование	Фармацевтич на форма	Концентрация	Видове животни	Честота и начин на приложение	Препоръчителна доза	Карентен срок
Полша	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Словашка република	APPM Respipharm	Инжекционна суспензия	Щамове <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> , произвеждащи Арх I, АрхII и АрхIII токсини : <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 2 $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 9 $\geq 5,2 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 11 $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> серотип A $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Среден титър на аглутинационни антитела след ваксинация при зайци	Прасета	Мускулно, дълбоко във вратния мускул. <u>Бременни свине майки:</u> Първоначална ваксинация: Първа инжекция 4-5 седмици преди очакваното раждане. Втора инжекция поне 2 седмици преди очакваното раждане. Бустер: Една инжекция 2-3 седмици преди всяко раждане. <u>Отбити прасенца:</u> Първа инжекция: На възраст 6-8 седмици. Реваксинация: След 14-21 дни.	<u>Бременни свине майки:</u> Доза на ваксината: 3 ml <u>Отбити прасенца:</u> Доза на ваксината: 2 ml.	Нула дни

ПРИЛОЖЕНИЕ П

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ОТКАЗ ЗА ИЗДАВАНЕ НА
ЛИЦЕНЗ ЗА УПОТРЕБА И ЗА ПРЕКРАТЯВАНЕ НА ДЕЙСТВАЩ ЛИЦЕНЗ ЗА
УПОТРЕБА**

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА APPM RESPIPHARM

1. Въведение

APPM Respirharm е многокомпонентна ваксина, съдържаща инактивирани с формалдехид цели бактериални клетки от три щамове на *Actinobacillus pleuropneumoniae* (серотипове 2, 9 и 11) и един щам на *Pasteurella multocida* (серотип А), и включва гел от алуминиев хидроксид като адювант.

Продуктът е показан за употреба при прасета (свине майки и отбити прасенца) на възраст 6 седмици и по-големи за предизвикване на активна имунизация на свине майки и отбити прасенца, срещу плевропневмония, причинена от *Actinobacillus pleuropneumoniae*, и срещу вторична инфекция от *Pasteurella multocida*. Началото на имунитета е след 14 дни, а продължителността му – 6 месеца.

Прилага се чрез две мускулни инжекции през интервал от 2–3 седмици. За имунизация на свине майки първата доза (3 ml) се поставя 4-5 седмици преди очакваната дата на раждане, а втора инжекция (3ml) поне 2 седмици преди това. За имунизация на прасенца първата доза (2ml) се поставя на възраст 6–8 седмици, последвана от втора доза (2ml) 14–21 дни по-късно.

Продуктът е одобрен в референтната държава-членка (Словашка република) за 7 години. Настоящата процедура за сезиране е резултат от заявление за взаимно признаване на продукта в Полша и Испания. В края на фазата на оценяване на процедурата заинтересованата държава-членка, Полша, е готова да издаде лиценз. Испания повдига възражения, които водят до настоящата процедура за сезиране, тъй като се счита, че лицензирането на този ветеринарномедицински продукт може да представлява потенциален сериозен риск за здравето на човека и животните или за околната среда въз основа на опасения за качеството и ефикасността.

Накратко, изказани са опасения, че съставът на серотиповете (2, 9 и 11) на *Actinobacillus pleuropneumoniae* във ваксината не се основава на епизоологичната ситуация в Испания, където най-често преобладаващите серотипове са 2, 4 и 7. Освен това Испания счита, че не е предоставено задоволително доказателство за включването на различни серотипове на *A.pleuropneumoniae* и *P.multocida* в същата ваксина. В допълнение към тези въпроси относно качеството, Испания счита, че разрешеното ниво на остатъчен формалдехид е твърде високо. Поради опасения, свързани с взаимовръзката между отговора към *P. multocida* и защитата, Испания счита, че поради липса на такава взаимовръзка не се доказва зависимостта между теста за ефикасност на партидата при зайци и ефикасността при прасета за този антиген. Следователно, има опасения, че не може да се гарантира еднаквостта на партидите.

Опасенията относно ефикасността на *A.pleuropneumoniae* са свързани с липсата на потвърждение на Арх токсини в крайния продукт и липсата на проучвания за специфичното индуциране на имунитет с APP серотип 11. Освен това се счита, че полевите проучвания не са задоволителни и в тях липсва директно потвърждение за наличието на APP, подходящ контрол на клиничните признаци и други параметри на ефикасност. Липсата на убедителни данни в подкрепа на ефикасността на *P.multocida* се счита за особена слабост.

2. Оценка на въпросите относно качеството и ефикасността

Въпроси относно качеството:

Заявителят предоставя информация, която потвърждава, че АРР серотиповете, съдържащи се в продукта, са налични в засегнатите държави-членки. В допълнение се представя аргументация в подкрепа на това, че Арх токсините са важни антигени, медиращи защитен имунитет, което се подкрепя и от изискванията на конкретната монография от Европейската фармакопея (2008/1360). Арх токсините в продукта (Арх I, Арх II и Арх III) са подходящи за осигуряване на защита срещу серотиповете, срещани в държавите-членки, за които продуктът е предназначен. Впоследствие се решава, че АРР серотиповете в продукта са от практическо значение и затова включването на АРР компоненти във ваксината е обосновано задоволително.

Заявителят предоставя данни от полеви проучвания, допълнени с библиографски данни, които показват, че *P.multocida* причинява чести съпътстващи инфекции с АРР при прасета с респираторно заболяване. Освен това са представени данни от полеви проучвания, сравняващи клиничния изход при прасета с респираторно заболяване, във ферми, където АРР и *P.multocida* присъстват едновременно, и които са ваксинирани или с АРРМ Respirharm, или с конкурентен продукт, включващ само АРР. Въпреки това с оглед на пропуските в тези данни (вж. по-долу), не може да се приеме основанието за включване на РМА в продукта.

Европейската фармакопея (0062) позволява нива на остатъчен формалдехид над 0,5 g/L, при условие че е показана безопасността на нивото. Заявителят е показал, че продукт, съдържащ предложената горна граница формалдехид, не повишава значителните нежелани реакции по време на проучвания с еднократна доза, многократна доза и предозиране или по време на полево приложение, нито по време на проучвания за безопасност при бременни свине. Тъй като формалдехидът е посочен в Приложение II на Регламент (ЕИО) № 2377/90 на Съвета за максимално допустимите граници на остатъчни вещества, се приема, че за защитата на общественото здраве не е необходимо да се установява максимално допустима граница на остатъчни вещества. Следователно, не би трябвало да има допълнителни опасения за безопасността, свързани с нивата на формалдехид, които могат да произтичат от прилагането на продукт, съдържащ формалдехид в предложените нива. Впоследствие се приема, че нивото на формалдехид в продукта е приемливо.

Има първоначални опасения, свързани с това дали контролните параметри, прилагани по време на производство и по отношение на крайния продукт, могат да гарантират еднаквост на производството. Заявителят/притежателят на лиценз за употреба (ПЛУ) разработва допълнителни тестове, провеждащи се по време на процеса, за да контролира нивата на антигените след инактивация. Тестовете (модифициран аглутинационен тест за АРР и оптична плътност при 540 nm за РМА) са потвърдени, но въпреки това са повдигнати допълнителни въпроси относно връзката между първоначалните нива на антигени преди инактивация (CFU/ml за всички компоненти), спецификациите след инактивация (модифициран аглутинационен тест за АРР и оптична плътност 540 nm за РМ) и изпитване за серологична ефикасност. Заявителят/ПЛУ извършва допълнителен анализ и проверка в подкрепа на спецификациите на изпитване в процеса на производство и на крайния продукт, което може да се счита за задоволително, при условие че някои въпроси за изясняване са подходящо разрешени.

Има две точки за специално обсъждане: първо, не е проведено изпитване за индуцирането на имунитет с АРР серотип 11 и, второ, тъй като ефикасността на *P.multocida* компонента се основава предимно на данни от полеви проучвания, няма информация за точните спецификации на използваните партии.

Относно липсата на изпитване за индуциране на имунитет с APP серотип 11, част от гледната точка на заявителя е, че всички три Арх групи са представени във ваксината. Значимостта на токсикогенната група се подкрепя от конкретната монография (2008/1360), която гласи (точка 2.2.2 Имуногенност) „Щамът за индуциране на имунитет за следния тест е избран, за да осигури индуциране на имунитет с всеки Ар токсин, произведен от серотиповете, които са посочени на етикета...“. Като се има предвид, че серотипове 9 и 11 принадлежат към същата токсикогенна група (група 1, произвеждаща Арх1 и Арх2), а серотип 2 принадлежи към токсикогенна група 2, произвеждаща Арх2 и Арх3, изискването на Европейската фармакопея се счита за спазено от проучванията за индуциране на имунитет със серотип 2 и 9. В подкрепа на това тълкуване заявителят предоставя становищата на Европейска дирекция по качеството на лекарствата (EDQM) и председателя на група 15V.

Като се има предвид връзката с ефикасността на *P.multocida*, от заявителя/ПЛУ се иска да предостави допълнителна информация за използваните партии от ваксината по време на полевите проучвания и допълнителното изясняване на подробностите от проучванията, които са достатъчни, за да докажат твърдението за ефикасност на компонента *P.multocida*. Предоставените данни не се считат за подкрепящи задоволително твърдението за компонента *P.multocida* (обсъден по-долу) и затова не може да се приеме връзка между параметрите на производство и ефикасността на РМА.

Въпроси относно ефикасността:

Не са проведени проучвания за специфично придобиване на имунитет с APP серотип 11 като индуциращ имунитета, поради това Испания иска потвърждение на ефикасността на компонента APP 11. Отбелязва се, че всичките три Арх токсикогенни групи са представени във ваксината. Значимостта на токсикогенната група се подкрепя от конкретната монография (2008/1360), която гласи (точка 2.2.2 Имуногенност) „Щамът за индуциране на имунитет за следния тест е избран, за да осигури индуциране на имунитет с всеки Ар токсин, произведен от серотиповете, които са посочени на етикета...“. Като се има предвид, че серотипове 9 и 11 принадлежат на същата токсикогенна група (група 1, произвеждаща Арх1 и Арх2), а серотип 2 принадлежи на токсикогенна група 2, произвеждаща Арх2 и Арх3, изискването на Европейската фармакопея се счита за спазено от проучванията за индуциране на имунитет със серотип 2 и 9. Това становище се подкрепя от становища, които заявителят/ПЛУ получава от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и председателя на група 15V.

Счита се, че основните изисквания за демонстриране на ефикасността са заложили от Европейската фармакопея. Въз основа на тълкуването в конкретната монография, която е подкрепена от Европейската дирекция по качеството на лекарствата, се счита, че заявителят е изпълнил тези изисквания чрез употребата на щамове за индуциране на имунитет. Представена е също допълнителна информация в подкрепа на близката антигенна връзка между APP серотип 9 и 11. Затова, като се има предвид, че APPM Resipharм изпълнява изискванията за ефикасност на Европейската фармакопея и предвид допълнителните данни в подкрепа на близката антигенна връзка между APP серотипове 9 и 11, се счита, че искането за допълнително проучване на индуциране на имунитет не е оправдано. Освен това се счита, че въз основа на благополучието на животните, не са необходими и не трябва да се искат допълнителни проучвания на индуцирането на имунитет с APP серотип 11.

За обосноваване наличието на *P.multocida* компонента във ваксината заявителят/ПЛУ предоставя данни от наблюдателно проучване, допълнени с библиографски данни, за да покаже, че *P.multocida* причинява чести съпътстващи инфекции с APP при прасета с респираторно заболяване. Освен това са събрани данни от полеви проучвания, сравняващи клиничния изход при прасета с респираторно заболяване във ферми, където APP и *P.multocida* присъстват едновременно, и които са ваксинирани или с APPM Resipharм, или с конкурентен продукт, включващ само APP. Данните са събрани за няколко години (поне за периода 2004-2008 г.) и включват общо 163 061 прасета, от които 93 460 са ваксинирани с APPM Resipharм, 37 541 са лекувани с APP ваксина без *P.multocida*, а 32 060 прасета не са ваксинирани. Тези данни не са

достъпни за заинтересованите държави-членки по време на първоначалното заявление и са представени по-късно по време на процедурата за сезиране, и в резюме пред Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура – ветеринарномедицински продукти (CMDv). В анализа са разгледани честотата на смъртност и изземването на белите дробове при клане (показателно за наличието на лезии), причинени или от APP, или от *P.multocida* при прасета, ваксинирани с APPM RespiPharm. Обосновката за включване на *P.multocida* компонента във ваксината се приема от Комитета по време на процедурата по сезиране.

Ръководството относно изискванията за комбинирани ветеринарни ваксини ² гласи: „отстраняването на съставки, индуциращи имунитета, е приемливо в редки случаи и трябва да е напълно обосновано“, а в допълнение, Приложение I към Директива 2001/82/ЕО, както е изменена (част 4 Тестове за ефикасност, Полеви изпитвания), гласи: „Там, където лабораторните изпитвания не могат да докажат ефикасност, може да се приеме извършването на полеви изпитвания“. Заявителят/ПЛУ обосновава липсата на проучвания за специфично индуциране на имунитет с *P.multocida* въз основа на това, че има явни трудности при извършването на съдържателни проучвания за индуциране на имунитет. Освен това е предоставена публикувана литература в подкрепа на становището, че *P.multocida* се свързва с влошаване на заболяването, причинено от APP. Като цяло обосновката на заявителя/ПЛУ за отсъствието на проучвания за специфично индуциране на имунитет е приета. Въпреки това Комитетът има сериозни опасения във връзка с качеството и валидността на полевите проучвания, предоставени в подкрепа на ефикасността на *P.multocida*.

Като се има предвид, че заявителят/ПЛУ подкрепя ефикасността на *P. multocida* компонента с полеви данни, от заявителя/ПЛУ се изисква да разясни дали животните, ваксинирани с APPM RespiPharm, конкурентна ваксина и неваксинираните контролни животни са били в едно помещение, което би позволило валидно сравнение на ефикасността на съответните ваксини. Ръководството относно полевите изпитвания с ветеринарни ваксини ³ гласи: „условията, при които са настанени двете групи животни, трябва да са възможно най-равностойни (т.е. една и съща ферма/обор/партида) или поне възможно най-сходни (т.е. една ферма/различен обор/една партида)“. Установено е, че според протокола на проучването групите прасета, ваксинирани с различни ваксини, са били настанени в една и съща ферма и в различни помещения (обори), което се приема за приемливо.

Има опасения как са оценени резултатите, и по-специално как смъртността и изземването на белите дробове са окончателно свързани с *A.pleuropneumoniae*. или *P.multocida*. Това се счита за важно, тъй като патологичните изменения, предизвикани от *P.multocida*, не са специфични за инфекцията с този организъм, заявителят/ПЛУ потвърждава, че диагнозата е поставена от опитни ветеринарни лекари въз основа на предшестваща анамнеза и на открития след смъртта в случаите на смъртност. Заявителят счита, че патологичните изменения, наблюдавани в белите дробове, причинени от *Actinobacillus pleuropneumoniae*, са различни от тези, причинени от *Pasteurella multocida*. Това разграничаване се основава на идентифициране на характерни лезии от опитен ветеринарен персонал в клиниките. Докато тези лезии не са специфични за въпросния патоген, те дават основание за разграничаване от гледна точка на специфичността на респираторните лезии, които имат различна патология и са подкрепени в съмнителни случаи чрез изолиране на бактерии. Честотата на изолиранията на всеки организъм при неваксинирани прасета предоставя данни за разпространението на причинителя във фермата и взети заедно с опита на патологията, може да се счита, че предоставят известна подкрепа за процеса на класификация.

² Ръководство на CVMP: Изисквания за комбинирани ветеринарни ваксини - <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297en.pdf>

³ Ръководство на CVMP: Полеви изпитвания с ветеринарни ваксини - <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/085299en.pdf>

Освен това има нужда от разясняване на приложимостта на партидата(ите) на ваксината APPM RespiPharm, използвани в полевите проучвания. И по-специално, заявителят/ПЛУ трябва да разясни до каква степен те могат да се считат за отговарящи на критериите за минимална ефикасност за *P. multocida*. Заявителят/ПЛУ предоставя информация относно антигенното съдържание на партидите от ваксината, използвана в полевите проучвания. Някои от полевите данни, предоставени от заявителя/ПЛУ, потвърждават, че антигенните нива в тези проучвания са на предложените минимални за продукта нива или под тях. Въпреки че в проучванията е индуциран серологичен отговор, връзка между ефикасността (клинични признаци) и силата на действие не може да бъде установена. По отношение на наблюдателното полево проучване заявителят/ПЛУ дава допълнителни данни относно използваните партиди, които са пропуснати по грешка. Според предоставените данни са използвани само партиди видимо над минималната сила на действие.

Като се има предвид, че заявителят/ПЛУ възнамерява да демонстрира ефикасността на компонента РМА чрез сравняване на ефикасността на APPM RespiPharm със сравнителни продукти, има нужда от разясняване на състава на другата ваксина (съдържаща само *A. pleuropneumoniae*). И по-специално, изисква се да потвърди, че ваксината включва всички Арх токсини. Заявителят/ПЛУ разяснява състава на другите сравнителни продукти и потвърждава, че те са прилагани съгласно препоръчания план. Показано е, че всички сравнителни продукти съдържат същия брой Арх антигени като настоящия продукт, и затова може да се обоснове сравнение на тази основа.

Няма подробности за използваните статистически методи, няма също така пълни доклади за полевите изпитвания. Заявителят/ПЛУ предоставя исканото разяснение, което потвърждава приложения статистически анализ. Освен това са предоставени доклади за полевите проучвания. Въпреки това, докато не се предостави по-подробна информация от по-рано наличната, те не са достатъчни, за да потвърдят валидността на проучванията за целите на подкрепа на твърдението за ефикасност на *P. multocida*. Комитетът отбелязва, че неспазването на изискванията за добри клинични практики намалява значително стойността на наблюдателното проучване. Въпреки възраженията на Комитета относно пропуските в проучванията, се отбелязва, че заявителят/ПЛУ не предоставя данни в подкрепа на обявеното начало и продължителност на защита от *P. multocida*.

Основната причина за отказ се отнася до липсата на доказателство в подкрепа на ефикасността на компонента *P. multocida*. Данните от полеви проучвания са недостатъчни и не е ясно дали от наличието на РМА във ваксината ще има особена полза. Това е частично подкрепено от мнението, че след като *P. multocida* е вторична инфекция, всяка наблюдавана възможна полза може да бъде еднакво добре обяснена с намаляването на заболяемостта, причинена от първичния агент (*A. pleuropneumoniae*), получен чрез ваксинация срещу APP. Предвид тези факти Комитетът заключава, че ефикасността на компонента *P. multocida* серотип А не е задоволително демонстрирана и при отсъствието на каквато и да е полза всеки анализ на съотношението полза/риск трябва да е задължително отрицателен.

ОСНОВАНИЯ ЗА ОТКАЗ ЗА ИЗДАВАНЕ НА ЛИЦЕНЗИ ЗА УПОТРЕБА И ПРЕКРАТЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Като се има предвид, че:

- CVMP счита, че в данните, предоставени от заявителя в подкрепа на ефикасността на компонента *Pasteurella multocida* серотип А, има значителни пропуски.
- CVMP счита, че тези разлики навеждат на заключението, че не са предоставени данни в подкрепа на ефикасността на компонента *P. multocida* серотип А.
- следователно CVMP счита, че при липсата на каквато и да е демонстрирана полза на този компонент, анализът на съотношението полза/риск за компонента *P. multocida* серотип А трябва да е отрицателен и затова представлява неприемлив сериозен риск за здравето на човека и животните или за околната среда.

CVMP препоръчва отказ за издаване на лицензи за употреба и прекратяване на действащия лиценз за употреба.

Условията за отмяна на прекратяването са изложени в Приложение III.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
УСЛОВИЯ ЗА ОТМЯНА НА ПРЕКРАТЯВАНЕТО НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Националните компетентни органи на референтната държава-членка гарантират, че притежателят на лиценз за употреба е изпълнил следните условия:

Ефикасността на компонента *P.multocida* трябва да се демонстрира чрез предоставяне на подходящо контролирани проучвания, които ясно показват, че от наличието на РМА във ваксината има определена полза. Тестът за ефикасност за *P. multocida* трябва да различава ефикасните от неефикасните партии.