

PŘÍLOHA I

**NÁZEV, LÉKOVÁ FORMA, OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK VETERINÁRNÍHO
LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, ŽIVOČIŠNÉ DRUHY, ZPŮSOBY PODÁNÍ, OCHRANNÁ
LHŮTA A ŽADATEL/DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
V ČLENSKÝCH STÁTECH**

Členský stát	Žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci	Vymyšlený název přípravku	Léková forma	Obsah léčivých látek	Živočišné druhy	Frekvence a způsob podání	Doporučená dávka	Ochranná lhůta
Slovenská republika ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovensko	APPM Respipharm	Injekční suspenze	Kmeny <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> tvořící Apx I, ApxII a ApxIII toxiny: <i>Actinobacillus pleuropneumonie</i> sérotyp 2 $\geq 4,8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumonie</i> sérotyp 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumonie</i> sérotyp 11 $\geq 4,9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> sérotyp A $\geq 2,1 \log_2$ (*) (*) Střední titr aglutinace protilátek po očkování u králíků	Prasata	Hluboko intramuskulárně do svalstva krku. <u>Březí prasnice:</u> Základní očkování: první injekce 4–5 týdnů před očekávaným oprašením. Druhá injekce nejméně 2 týdny před očekávaným oprašením. Přeočkování: jedna injekce 2–3 týdny před každým oprašením. <u>Odstavená selátka:</u> První injekce: ve věku 6–8 týdnů Přeočkování: po 14–21 dnech.	<u>Březí prasnice:</u> Očkovací dávka: 3 ml <u>Odstavená selátka:</u> Očkovací dávka: 2 ml	Bez ochranných lhůt

¹ Rozhodnutí o registraci uděleno

Členský stát	Žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci	Vymyšlený název přípravku	Léková forma	Obsah léčivých látek	Živočišné druhy	Frekvence a způsob podání	Doporučená dávka	Ochranná lhůta
Španělsko,	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovensko	APPM Respipharm	Injekční suspenze	Kmeny <i>Actinobacillus pleuropneumonie</i> tvořící Apx I, ApxII a ApxIII toxiny: <i>Actinobacillus pleuropneumonie</i> sérotyp 2 $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumonie</i> sérotyp 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumonie</i> sérotyp 11 $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> sérotyp A $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Střední titr aglutinace protilátek po očkování králíků	Prasata	Hluboko intramuskulárně do svalstva krku. <u>Břeží prasnice:</u> Základní očkování: první injekce 4–5 týdnů před očekávaným oprašením. Druhá injekce nejméně 2 týdny před očekávaným oprašením. Přeočkování: jedna injekce 2–3 týdny před každým oprašením. <u>Odstavená selátka:</u> První injekce: ve věku 6–8 týdnů Přeočkování: po 14–21 dnech	<u>Břeží prasnice:</u> Očkovací dávka: 3 ml <u>Odstavená selátka:</u> Očkovací dávka: 2 ml	Bez ochranných lhůt

Členský stát	Žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci	Vymyšlený název přípravku	Léková forma	Obsah léčivých látek	Živočišné druhy	Frekvence a způsob podání	Doporučená dávka	Ochranná lhůta
Polsko			Injekční suspenze	Kmeny <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> tvořící Apx I, ApxII a ApxIII toxiny: <i>Actinobacillus pleuropneumonie</i> sérotyp 2 $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumonie</i> sérotyp 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumonie</i> sérotyp 11 $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> sérotyp A $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Střední titr aglutinace protilátek po očkování u králíků	Prasata	Hluboko intramuskulárně do svalstva krku. <u>Břeží prasnice:</u> Základní očkování: první injekce 4–5 týdnů před očekávaným oprašením. Druhá injekce nejméně 2 týdny před očekávaným oprašením. Přeočkování: jedna injekce 2–3 týdny před každým oprašením. <u>Odstavená selátka:</u> První injekce: ve věku 6–8 týdnů Přeočkování: po 14–21 dnech.	<u>Břeží prasnice:</u> Očkovací dávka: 3 ml <u>Odstavená selátka:</u> Očkovací dávka: 2 ml	Bez ochranných lhůt

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZAMÍTNUTÍ REGISTRACE A POZASTAVENÍ STÁVAJÍCÍHO ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CELKOVÉ SHRUTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU APPM RESPIPHARM

1. Úvod

APPM Respipharm je vícesložková celobuněčná formaldehydem inaktivovaná bakteriální vakcína obsahující tři kmeny *Actinobacillus pleuropneumonie* (sérotypy 2, 9 a 11) a jeden kmen *Pasteurella multocida* (sérotyp A) a hydroxid hlinitý jako pomocnou látku.

Přípravek je indikován k použití u prasat (prasníc a odstavených selat) od 6 týdnů života k navození aktivní imunizace prasníc a selat proti pleuropneumonii vyvolané bakterií *Actinobacillus pleuropneumonie* a proti sekundární infekci způsobené bakterií *Pasteurella multocida*. Uvádí se, že nástup imunity je po 14 dnech a doba trvání imunity je 6 měsíců.

Přípravek se podává ve dvou intramuskulárních injekcích s odstupem 2–3 týdnů. K imunizaci prasníc je třeba podat první dávku (3 ml) 4–5 týdnů před očekávaným oprašením a druhou injekci (3 ml) nejméně 2 týdny před očekávaným oprašením. K imunizaci selat je třeba podat první dávku (2 ml) ve věku 6–8 týdnů a druhou dávkou (2 ml) o 14–21 dní později.

Přípravek je registrován v referenčním členském státě (Slovensko) 7 let. Současné řízení probíhá na základě žádosti o vzájemné uznání přípravku v Polsku a Španělsku. Na závěr hodnotící fáze řízení byl dotčený členský stát, Polsko, připraven registraci udělit. Španělsko vyslovilo námitky, které vedly k současnému posuzovacímu řízení, neboť na základě obav ohledně kvality a účinnosti vznikla domněnka, že registrace tohoto veterinárního léčivého přípravku může představovat závažné riziko pro zdraví lidí nebo zvířat nebo pro životní prostředí.

Stručně řečeno - byly vysloveny obavy, že složení sérotypů bakterie *Actinobacillus pleuropneumonie* ve vakcíně (2, 9 a 11) nebylo založeno na epizootologické situaci ve Španělsku, kde se nejčastěji vyskytují sérotypy 2, 4 a 7. Španělsko dále uvedlo, že nebylo poskytnuto dostatečné zdůvodnění pro to, aby byly rozdílné sérotypy *A. pleuropneumoniae* a *P. multocida* zahrnuty do stejné vakcíny. Kromě těchto obav ohledně kvality považovalo Španělsko povolenou hladinu reziduálního formaldehydu za příliš vysokou. V důsledku obav spojených se vztahem mezi sérologickou odpovědí na *P. multocida* a ochranou se Španělsko domnívá, že kvůli nedostatečné korelaci není rovněž pro tento antigen potvrzena korelace mezi účinností šarže testované na králících a účinností u prasat. V důsledku toho byly vysloveny obavy, že nelze zajistit shodnost šarží.

Obavy ohledně účinnosti na *A. pleuropneumonie* souvisely s nedostatečným ověřením toxinů Apx v konečném přípravku a s neexistencí konkrétních čelenžních studií s APP sérotypem 11. Navíc bylo konstatováno, že studie prováděné v terénních podmínkách nebyly přiměřené a že trpěly nedostatkem přímého potvrzení přítomnosti APP nebo nedostatečným sledováním klinických příznaků nebo dalších parametrů účinnosti. Chybějící přesvědčivé údaje na podporu účinnosti proti bakterii *P. multocida* byly považovány za závažný nedostatek.

2. Hodnocení kvality a účinnosti

Otázky kvality:

Žadatel poskytl údaje, které potvrzují, že APP sérotypy obsažené v přípravku se vyskytují v zúčastněných členských státech. Dále byly předloženy důkazy, které podporují význam toxinů Apx jako důležitých antigenů zprostředkujících ochranu, který je rovněž podpořen požadavky konkrétního evropského lékopisu (2008/1360). Toxiny Apx přítomné v přípravku (Apx I, Apx II a Apx III) jsou dostatečné k zajištění ochrany proti sérotypům přítomným v členských státech, kde bude přípravek používán. Proto se dospělo ke shodě, že APP sérotypy v přípravku jsou odpovídající, a zahrnutí složek APP do vakcíny bylo tudíž dostatečně odůvodněné.

Žadatel předložil údaje získané z terénu doplněné o bibliografické údaje a naznačil, že *P. multocida* vyvolává u prasat s respiračním onemocněním časté souběžné infekce s APP. Dále byly předloženy údaje získané z terénu srovnávající klinické výsledky u prasat s respiračním onemocněním na farmách, kde APP a *P. multocida* jsou souběžně přítomné; prasata byla očkována buď přípravkem APPM Respipharm nebo konkurenčním přípravkem obsahujícím pouze APP. Vzhledem k nedostatkům v těchto údajích (viz níže) však nelze přijmout odůvodnění pro zahrnutí PMA do přípravku.

Evropský lékopis (0062) připouští hladiny reziduálního formaldehydu nad hladinou 0,5 g/l pod podmínkou, že se prokáže, že jsou bezpečné. Žadatel prokázal, že přípravek obsahující navržený horní limit formaldehydu nezpůsobil nárůst závažných nežádoucích reakcí ve studiích s jednorázovým, opakovaným nebo nadměrným dávkováním nebo při použití v terénu, ani ve studiích bezpečnosti u březích prasnic. Jelikož formaldehyd je uveden v příloze II nařízení Rady (EHS) č. 2377/90 o maximálních limitech reziduí (MRL), bylo schváleno, že kvůli ochraně veřejného zdraví není nutné stanovit maximální limit reziduí. Nezdá se, že by se vyskytovaly další obavy ohledně bezpečnosti, jež se týkají hladin formaldehydu, které mohou vyplývat z podání přípravku obsahujícího formaldehyd v navržených hladinách. Následně bylo schváleno, že hladina formaldehydu obsažená v přípravku je přijatelná.

Na počátku se vyskytly obavy, zda kontrolní parametry zavedené během výroby a kontrolní parametry konečného přípravku mohly zajistit stálost přípravku. Žadatel /držitel rozhodnutí o registraci vyvinul dodatečné testy v průběhu výrobního procesu ke kontrole hladin antigenů po inaktivaci. Tyto testy (modifikovaný aglutinační test pro APP a test optické denzity při 540 nm pro PMA) byly uznány, vyskytly se však další otázky týkající se souvislosti mezi počátečními hladinami antigenů před inaktivací (CFU/ml pro všechny složky), specifikací po inaktivaci (MAT pro APP a OD 540 nm pro PM) a zkouškami sérologické účinnosti. Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci provedl další analýzy a validace na podporu specifikací v průběhu výrobního procesu a specifikací konečného přípravku, jež by mohly být posouzeny jako dostatečné pod podmínkou, že bylo vysvětleno několik nejasností.

Konkrétně je vhodné prodiskutovat tyto dva body: za první, u APP sérotypu 11 nebylo provedeno kritické zhodnocení, a za druhé, protože účinnost složky *P. multocida* je založena hlavně na údajích získaných z terénu, nejsou k dispozici žádné informace o přesných specifikacích použitých šarží.

Pokud jde o to, že u APP sérotypu 11 chybí kritické zhodnocení, součástí žadatelova stanoviska je, že všechny tři skupiny Apx jsou ve vakcíně přítomny. Význam toxigenní skupiny je podpořen konkrétní monografií Evropského lékopisu (2008/1360), v níž je uvedeno (oddíl 2.2.2 Imunogenicita), že „Členění kmen je pro následnou zkoušku vybrán tak, aby zajistil členění s každým toxinem Apx vyprodukovaným sérotypy, které budou uvedeny na obalu....“ Vzhledem ke skutečnosti, že sérotypy 9 a 11 patří do stejné toxigenní skupiny (skupina 1 produkující Apx 1 a Apx 2) a že sérotyp 2 patří do toxigenní skupiny 2 produkující Apx2 a Apx3, byl požadavek Evropského lékopisu splněn členěními studiemi se sérotypy 2 a 9. Žadatel poskytl podpůrná stanoviska Evropského direktorátu pro jakost léčiv (EDQM) a předsedy skupiny 15V, která podporuje tuto interpretaci.

Pokud jde o účinnost *P.multocida*, byl žadatel/držitel rozhodnutí o registraci vyzván, aby předložil další informace o šaržích vakcín používaných během terénních studií a aby dále objasnil podrobnosti studií dostatečné k tomu, aby se prokázalo tvrzení o účinnosti složky *P.multocida*. Poskytnuté údaje nebyly posouzeny jako dostatečné, aby podpořily tvrzení o účinnosti složky *P.multocida* (probráno níže), a proto souvislost mezi parametry produkce a účinností pro PMA nelze přijmout.

Otázky účinnosti:

Konkrétní čelenžní studie s použitím APP sérotypu 11 jako porovnání nebyly provedeny, a proto Španělsko požadovalo potvrzení účinnosti složky APP 11. Bylo poznamenáno, že všechny tři toxigenní skupiny Apx jsou ve vakcíně zastoupeny. Význam toxigenních skupin je podpořen konkrétní monografií Evropského lékopisu (2008/1360), v níž je uvedeno (oddíl 2.2.2 Imunogenicitá), že „Čelenžní kmen je pro následnou zkoušku vybrán tak, aby zajistil čelenž s každým toxinem Ap vyprodukovaným sérotypy, které budou uvedeny na obalu.....“ Vzhledem ke skutečnosti, že sérotypy 9 a 11 patří do stejné toxigenní skupiny (skupina 1 produkující Apx1 a Apx2) a že sérotyp 2 patří do toxigenní skupiny 2 produkující Apx2 a Apx3, pak byl požadavek Evropského lékopisu splněn čelenžními studiemi se sérotypy 2 a 9. Toto stanovisko podpořila stanoviska, která žadatel/držitel rozhodnutí o registraci získal od Evropského direktorátu pro jakost léčiv (EDQM) a předsedy skupiny 15V.

Má se za to, že základní požadavky na prokazování účinnosti jsou stanoveny v Evropském lékopisu. Na základě výkladu konkrétní monografie, který podporuje Evropský direktorát pro jakost léčiv, bylo konstatováno, že žadatel splnil tyto požadavky tím, že použil čelenžní kmeny. Rovněž byly předloženy dodatečné informace podporující úzký antigenní vztah mezi APP sérotypem 9 a 11. Vzhledem ke skutečnosti, že přípravek APPM Respipharm splnil požadavky Evropského lékopisu na účinnost, a po zvážení dodatečných údajů na podporu úzkého antigenního vztahu mezi APP sérotypy 9 a 11 bylo konstatováno, že požadavek na další čelenžní studie není odůvodněný. Navíc z důvodu dobrého zacházení se zvířaty nejsou považovány dodatečné čelenžní studie s APP sérotypem 11 za nezbytné a neměly by být vyžadovány.

Pokud jde o odůvodnění složky *P.multocida* ve vakcíně, předložil žadatel/držitel rozhodnutí o registraci údaje získané z observační studie v terénu doplněné o bibliografické údaje a naznačil, že *P. multocida* vyvolává u prasat s respiračním onemocněním časté souběžné infekce s APP. Dále byly shromážděny údaje zjištěné v terénu srovnávající klinické výsledky u prasat s respiračním onemocněním na farmách, kde APP a *P.multocida* jsou souběžně přítomné; prasata byla očkována buď přípravkem APPM Respipharm, nebo konkurenčním přípravkem obsahujícím pouze APP. Údaje byly shromažďovány po řadu let (nejméně 2004–2008) a zahrnují celkem 163 061 prasat, z nichž 93 460 bylo očkováno přípravkem APPM Respipharm, 37 541 bylo léčeno APP vakcínou bez *P.multocida* a 32 060 prasat nebylo očkováno. Analýza se zabývala četností úmrtí a zabavení plic při porážce (svědčící o přítomnosti plicních lézí) vyvolané buď APP nebo *P. multocida* u prasat očkovaných přípravkem APPM Respipharm. Odůvodnění začlenění složky *P.multocida* do vakcíny bylo výborem přijato v průběhu postupu předložení záležitosti k posouzení.

Požadavky pokynů pro kombinované veterinární vakcíny² uvádí „*Vypuštění čelenží je akceptovatelné pouze ve vzácných případech a musí být plně odůvodněno.*“, a navíc příloha I směrnice 2001/82/ES v platném znění (část 4, Hodnocení účinnosti, Hodnocení prováděná v terénních podmínkách) uvádí, že „*Pokud laboratorní hodnocení nemohou poskytnout podklady pro hodnocení účinnosti, je možné uznat pouze hodnocení provedená v terénních podmínkách.*“ Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci odůvodnil nepřítomnost konkrétních čelenžních studií s *P. multocida* na základě skutečnosti, že s prováděním smysluplných čelenžních studií jsou znatelné potíže. Dále byla předložena publikovaná literatura, jež podpořila názor, že *P.multocida* způsobuje zhoršení onemocnění vyvolaného bakterií APP. Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci zdůvodnil nepřítomnost konkrétních čelenžních studií a toto odůvodnění bylo v zásadě přijato. Výbor však měl závažné obavy týkající se kvality a validity studií prováděných v terénních podmínkách předložených na podporu účinnosti *P. multocida*.

² Pokyny výboru CVMP: Požadavky na kombinované veterinární vakcíny - <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297en.pdf>

Vzhledem ke skutečnosti, že žadatel/držitel rozhodnutí o registraci navrhl podpořit účinnost složky *P.multocida* údaji získanými z terénu, byl vyzván, aby objasnil, zda zvířata očkováná přípravkem APPM Respipharm, konkurenční vakcínou a neočkované kontroly byly v každém sledovaném místě ustájeny společně, což by umožnilo validní srovnání účinnosti uvedených vakcín. Pokyny ke studiím veterinárních vakcín prováděným v terénních podmínkách³ uvádí „Prostředí, ve kterém jsou dvě skupiny zvířat ustájeny musí být co nejvíce rovnocenné (tj. shodný statek/stáj/šarže) nebo alespoň v maximální možné míře podobné (shodný statek/rozdílná stáj/shodná šarže)“. Bylo potvrzeno, že podle protokolu studie byly skupiny prasat očkováné různými vakcínami ustájeny na stejném statku v různých halách (stájích), což je přijatelné.

Vyskytly se obavy týkající se způsobu hodnocení výsledků, obzvláště jakým způsobem byla úmrtí a zabavení plic s konečnou platností přiřazena působení *A.pleuropneumonie* nebo *P.multocida*. Tento problém byl posouzen jako závažný, neboť patologické změny vyvolané *P.multocida* nejsou pro infekci u tohoto organismu specifické. Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci potvrdil, že diagnóza byla provedena zkušenými veterinárními lékaři na základě předchozí klinické anamnézy a v případě úmrtí i na základě posmrtných nálezů. Žadatel se domnívá, že patologické změny pozorované v plicích vyvolané bakterií *Actinobacillus pleuropneumonie* jsou odlišné ve srovnání se změnami vyvolanými *Pasteurella multocida*. Tento rozdíl je založen na identifikaci charakteristických lézí, kterou provedli zkušení veterinární pracovníci na jatkách. Zatímco tyto léze nejsou specifické pro zmíněný patogen, poskytují základ pro rozlišení z hlediska specifčnosti respiračních lézí, které mají odlišnou patologii a ve sporných případech jsou podpořeny bakteriální izolací. Četnost izolací každého z organismů u neočkovaných prasat naznačila do určité míry výskyt infekčního agens v místě hodnocení a ve spojení s patologií mohou poskytnout určité podklady pro klasifikaci.

Kromě toho bylo potřeba objasnit význam šarží přípravku APPM Respipharm použitých ve studiích prováděných v terénu. Především by měl žadatel/držitel rozhodnutí o registraci objasnit, do jaké míry splňují kritéria minimální účinnosti na *P.multocida*. Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci poskytl informace o obsahu antigenu v šaržích vakcín podávaných ve studiích prováděných v terénních podmínkách. Některé údaje z terénních studií předložené žadatelem/držitelem rozhodnutí o registraci potvrdily, že hladiny antigenu byly v těchto studiích na stejné úrovni nebo pod úrovní hladin antigenu navržených pro daný přípravek jako minimální. V těchto konkrétních studiích byla sérologická odpověď vyvolána, ale přesto se vztah mezi účinností (klinické příznaky) a silou nepodařilo prokázat. Pokud jde o observační studii provedenou v terénních podmínkách, dodal žadatel/držitel rozhodnutí o registraci dodatečné údaje o použitých šaržích, které byly nedopatřením opominuty. Podle předložených údajů byly použity pouze šarže, které zřetelně převyšovaly minimální sílu.

Vzhledem ke skutečnosti, že žadatel/držitel rozhodnutí o registraci zamýšlel prokázat účinnost složek PMA srovnáním účinnosti přípravku APPM Respipharm a srovnávacích přípravků, bylo zapotřebí objasnit složení druhých vakcín (obsahujících pouze *A. pleuropneumonie*). Zejména bylo vyžadováno potvrzení, že tato vakcína pokrývá celou škálu toxinů Apx. Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci objasnil složení srovnávacích přípravků a potvrdil, že byly podávány v souladu s doporučeným dávkováním. Ukázalo se, že všechny srovnávací přípravky obsahují stejnou škálu antigenů Apx jako současný přípravek, a proto mohlo být srovnání na tomto základě odůvodněno.

Nebyly předloženy žádné podrobnosti o použitých statistických metodách ani úplná hlášení o hodnocení v terénních podmínkách. Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci poskytl požadovaná vysvětlení, která potvrdila použitou statistickou analýzu. Dále byla předložena hlášení o studiích provedených v terénních podmínkách. Poskytnuté informace, které byly podrobnější, než informace dříve dostupné, však nebyly dostačující k tomu, aby se potvrdila validita studií, jejichž účelem bylo podpořit tvrzení o účinnosti na *P.multocida*. Výbor CVMP poznamenal, že nedostatečný soulad s požadavky GCP observační studii podstatně oslabil. Nehledě na výhrady výboru ohledně nedostatků ve studiích, bylo rovněž poznamenáno, že žadatel/držitel rozhodnutí o registraci neposkytl údaje na podporu tvrzení o začátku a délce trvání ochrany proti *P.multocida*.

³ Pokyny výboru CVMP: Studie veterinárních vakcín prováděné v terénních podmínkách - <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/085299en.pdf>

Hlavní příčinou zamítnutí byl nedostatek důkazů podporujících účinnost složek *P.multocida*. Údaje získané z terénu byly nedostatečné a nebylo jasné, zda přítomnost PMA ve vakcíně měla nějaký zvláštní přínos. Zčásti to bylo podpořeno názorem, že, jelikož *P.multocida* je sekundární infekce, tak jakékoli možné pozorované přínosy mohou být stejnou měrou připsány poklesu incidence onemocnění vyvolaného primárním infekčním agens (*A.pleuropneumonie*) poskytnuté očkováním proti APP. Vzhledem k těmto skutečnostem dospěl výbor k závěru, že účinnost složky sérotypu A *P.multocida* nebyla dostatečně prokázána, tedy za nepřítomnosti jakýchkoli prokázaných přínosů musí být poměr přínosů a rizik nutně nepříznivý.

ZDŮVODNĚNÍ ZAMÍTNUTÍ REGISTRACE A POZASTAVENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CVMP vzal v úvahu, že v údajích poskytnutých žadatelem na podporu účinnosti složky sérotypu A bakterií *Pasteurella multocida* jsou závažné nedostatky,
- výbor CVMP usoudil, že tyto nedostatky jsou takové povahy, že se má za to, že na podporu účinnosti složky sérotypu A *P.multocida* nebyly poskytnuty žádné údaje,
- výbor CVMP se proto domnívá, že jelikož chybí jakékoli prokázané přínosy této složky, musí být poměr přínosů a rizik složky sérotypu A *P.multocida* nepříznivý, a představuje tedy nepřijatelně závažné riziko pro zdraví lidí nebo zvířat nebo pro životní prostředí.

Výbor CVMP doporučil zamítnout udělení registrace a pozastavit stávající registraci.

Podmínky pro ukončení pozastavení registrace jsou uvedeny v příloze III.

PŘÍLOHA III
PODMÍNKY UKONČENÍ POZASTAVENÍ REGISTRACE

Příslušný vnitrostátní orgán referenčního členského státu zajistí, že následující podmínky budou držitelem rozhodnutí o registraci splněny:

Účinnost složky *P.multocida* by měla být prokázána zajištěním vhodných kontrolovaných studií, které jasně prokážou, že přítomnost PMA ve vakcíně má zvláštní přínos. Zkouška účinnosti pro *P.multocida* by měla být schopna rozlišit účinné a nedostatečně účinné šarže.