

Příloha I

Seznam názvů, léková forma, síly veterinárních léčivých přípravků, druhy zvířat, cesta podání a držitelé rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát (EU / EEA)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Rakousko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce
Belgie	Ceva Santé Animale S.A/N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce
Bulharsko	Ceva Animal Health Bulgaria ul. Elemag 26, vh.b, Et.1, Apt .1 Sofia -1113 Bulharsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce

Členský stát (EU / EEA)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Chorvatsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce
Kypr	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce
Česká republika	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovenská republika	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce

Členský stát (EU / EEA)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Estonsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce
Finsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce
Německo	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Německo	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce

Členský stát (EU / EEA)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Řecko	Ceva Hellas LLC 15, Agiou Nikolaou str. 17455 ALIMOS Řecko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce
Maďarsko	CEVA-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd Szállás u. 5. 1107 Budapest Maďarsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce
Island	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce

Členský stát (EU / EEA)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Irsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne Francie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce
Itálie	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15, 20864 Agrate Brianza (MB) Itálie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce
Lotyšsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce

Členský stát (EU / EEA)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Litva	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce
Nizozemí	Ceva Sante Animale B.V. Tiendweg 8 c, 2670 AB Naaldwijk Nizozemí	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce
Polsko	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. ul. Okrzei 1A, 03-715 Warszawa Polsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce

Členský stát (EU / EEA)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Portugalsko	Ceva Saúde Animal Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495 – 131 Algès Portugalsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce
Rumunsko	Ceva Santé Animale Romania Str. Chindiei nr. 5 Sector 4 040185 Bucharest Rumunsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce
Slovenská republika	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovenská republika	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce

Členský stát (EU / EEA)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Slovinsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francie	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce
Švédsko	Ceva Animal Health A.B. Annedalsvägen 9 227 64 Lund Švédsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce
Spojené království	Ceva Animal Health Ltd. Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road Amersham, Bucks HP7 9FB Spojené království	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmen NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmeny PO, U3, B4, SZ II) odpovídá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočtený sérologický titr v séru imunizovaných králíků.	Injekční suspenze	Prasata	Intramuskulární injekce

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění udělení rozhodnutí o registraci přípravku Coglapix injekční suspenze pro prasata

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Coglapix injekční suspenze pro prasata (viz příloha I)

1. Úvod

Přípravek Coglapix injekční suspenze pro prasata (dále pouze „přípravek Coglapix“) je inaktivovaná bakteriální vakcína proti prasečí aktinobacilóze. Vakcína obsahuje pět kmenů bakterie *Actinobacillus pleuropneumoniae* inaktivovaných formaldehydem. Kmeny patří do skupiny sérotypu 1 nebo sérotypu 2. Vakcína se dodává v nádobkách po více dávkách ve formě injekční suspenze obsahující adjuvans na bázi hydroxidu hlinitého. Vakcína slouží k aktivní imunizaci prasat proti pleuropneumonii vyvolané bakterií *A. pleuropneumoniae* sérotypů 1 a 2 za účelem zmírnění klinických příznaků a plicních lézí spojených s onemocněním. Vakcinační plán sestává ze dvou dávek podaných zvířatům ve věku od 7 týdnů s intervalem mezi dávkami 3 týdny. Imunita nastupuje po 21 dnech od druhé vakcinace a trvá 16 týdnů po druhé vakcinaci.

Držitel rozhodnutí o registraci, společnost Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd., podal žádost o vzájemné uznávání registrace udělené Maďarskem podle článku 32 směrnice 2001/82/ES. V postupu vzájemného uznávání bylo Maďarsko referenčním členským státem a Belgie, Bulharsko, Česká republika, Estonsko, Finsko, Chorvatsko, Irsko, Island, Itálie, Kypr, Litva, Lotyšsko, Německo, Nizozemsko, Polsko, Portugalsko, Rakousko, Rumunsko, Řecko, Slovensko, Slovinsko, Spojené království a Švédsko byly dotčenými členskými státy.

V průběhu postupu vzájemného uznávání zúžil držitel rozhodnutí o registraci původní indikaci ze čtyř klinických parametrů (klinických příznaků, úbytku na váze, plicních lézí a infekce spojené s onemocněním) pouze na dva, totiž zmírnění klinických příznaků a plicních lézí (které jsou oba obsaženy v monografii Evropského lékopisu (Ph. Eur.) 04/2013:1360, Porcine Actinobacillosis Vaccines (inactivated)).

V průběhu postupu vzájemného uznávání Itálie jako dotčený členský stát usoudila, že přípravek Coglapix může pro zdraví zvířat představovat potenciální vážné riziko. Itálie zejména usoudila, že i) není dostatečně prokázána korelace mezi zmenšením plicních lézí a zmírněním klinických příznaků, ii) v praktických podmínkách používání není prokázán prospěch z vakcíny (tj. zmírnění plicních lézí a klinických příznaků vedoucí ke zmírnění hmotnostních úbytků u vakcinovaných zvířat) a iii) ze studií doby trvání imunity byly získány nekonzistentní výsledky. Jelikož tyto otázky zůstaly nevyřešeny, zahájila koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – veterinární léčivé přípravky (CMD(v)) postup přezkoumání podle čl. 33 odst. 1 směrnice 2001/82/ES. Protože se otázky nastolené Itálií nepodařilo vyřešit, dotčené členské státy nedosáhly ohledně přípravku Coglapix shody, a záležitost byla proto dne 24. října 2014 podle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82/ES předána výboru CVMP.

Výbor CVMP byl požádán, aby dostupné údaje dokládající účinnost přípravku Coglapix zvážil a vyslovil závěr, zda tento veterinární léčivý přípravek může vážně ohrožovat zdraví zvířat.

2. Posouzení předložených údajů

Údaje o účinnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předložil na podporu svého tvrzení o účinnosti údaje z 12 laboratorních studií a 3 terénních studií. K prokázání imunogenity vakcíny bylo podle přijatelných standardů a plánů provedeno šest laboratorních studií účinnosti zaměřených na stanovení nástupu a doby trvání imunity a splnění kritérií monografie Ph. Eur. 04/2013:1360. Držitel rozhodnutí o registraci provedl za použití vhodných čelenžních kmenů obou sérotypů *A. pleuropneumoniae* (1 a 2) obsažených ve vakcíně

2 studie zaměřené na hodnocení nástupu imunity a 4 studie zaměřené na hodnocení doby trvání imunity. V těchto studiích vykazala vakcinovaná zvířata oproti kontrolním kusům nižší výskyt typických klinických příznaků (dušnosti, kašle a zvracení) a plicních lézí prasečí pleuropneumonie ve spojitosti s infekcí daným mikroorganismem.

Bylo také předloženo šest dalších laboratorních studií, které však byly provedeny v rámci registrace přípravku Coglapix v jedné zemi mimo EU a v některých ohledech nesplňovaly kritéria monografie Ph. Eur. 1360. Hlavní rozdíl tkvěl v tom, že šarže vakcíny použité v těchto studiích obsahovala více antigenu, než je minimální obsah navrhovaný pro trh EU.

Pokud jde o tři terénní studie, nebyly mezi vakcinovanými a kontrolními skupinami zjištěny žádné významné rozdíly v úmrtnosti ani ve skóre plicních lézí, avšak úroveň terénní členě od bakterie *A. pleuropneumoniae* v jediné významné terénní studii byla nízká.

Omezení indikace na dva klinické parametry vyžadovalo další prokázání významnosti pro tyto dva zbývající parametry účinnosti mezi vakcinovanými a kontrolními jedinci. I když byla uznána odůvodnění předložená držitelem rozhodnutí o registraci, poukazující na složitost problematiky a technické obtíže, vyvstala závažná otázka, zda parametr, který se v jedné relevantní studii ukázal jako významný, postačuje k tomu, aby potlačil nevýznamnost téhož parametru v jiné, „nevýznamné“ studii. Údaje z prodeje na trhu za uplynulých 15 let, které držitel rozhodnutí o registraci na podporu svých tvrzení předložil, nebyly považovány za dostačující. Podobně výbor usoudil, že také informace získané z pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti mají pouze podpůrný význam a neopodstatňují příslušná tvrzení. Na základě těchto úvah byl držitel rozhodnutí o registraci vyzván, aby prokázal, že významnost stanovená pro klinické příznaky v některých laboratorních studiích účinnosti je postačující k tomu, aby převážila nad nevýznamností téhož parametru v „nevýznamných“ laboratorních studiích účinnosti.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil na podporu svých tvrzení o účinnosti výsledky všech laboratorních studií. Jako důkaz významných rozdílů v klinických příznacích a plicních lézích mezi vakcinovanými a kontrolními zvířaty byl také předložen přehled statistických analýz. Pozornost byla rovněž věnována hlavním problémům týkajícím se komplexní povahy infekcí vyvolaných bakterií *A. pleuropneumoniae* a souladu s požadavky Evropského lékopisu. Zvláštní pozornost se soustředila na použití kombinované analýzy, pracující však se vzorky o omezeném počtu zvířat, a na použití globálních klinických hodnot skóre jako měřítka pro primární parametr účinnosti. Výbor CVMP souhlasil, že i když četnost typických klinických příznaků a plicních lézí nebyla u vakcinovaných zvířat významně nižší než u kontrolních zvířat, a to v žádné laboratorní studii účinnosti, celkové výsledky z hlediska účinnosti vakcíny dokládají zmírnění plicních lézí a klinických příznaků. Proto by měly být příslušné oddíly souhrnu údajů o přípravku a příbalového letáku změněny tak, aby tento závěr zřetelně odrážely.

Korelace mezi zmírněním plicních lézí a zmírněním klinických příznaků

Jakkoli lze mezi zmírněním plicních lézí a zmírněním klinických příznaků v důsledku vakcinace předpokládat pozitivní korelaci, velikost této korelace nebylo možno vyhodnotit. Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby písemně potvrdil, že byla provedena statistická analýza za použití výsledků relevantních studií, aby podal záruky, že použitá metoda analýzy dat byla odpovídající, a pokud je to možné, aby předložil metaanalýzu všech výsledků získaných z různých studií.

Držitel rozhodnutí o registraci potvrdil, že statistické analýzy zaměřené na stanovení korelace mezi zmírněním plicních lézí a zmírněním klinických příznaků byly provedeny za použití výsledků všech relevantních studií (tedy 12 členěných studií, po 6 pro každý sérotyp). Držitel rozhodnutí o registraci objasnil, že pro analýzu dat byla použita inferenční statistika, která se zabývala relevancí použité metody. Dále bylo potvrzeno, že byla použita standardizace proměnných. Na podporu velikosti pozitivního vztahu mezi příslušnými dvěma měřítky byly pro každý sérotyp předloženy podrobné údaje

příslušné statistiky. Jelikož korelační koeficient byl ve všech případech vysoce významný, dospěl držitel rozhodnutí o registraci k závěru, že je značně nepravděpodobné, že by zjištěný vztah mezi skóre klinického hodnocení a skóre plicních lézí byl čistě náhodný. Konkrétně hodnota p je nižší než 0,0001, což znamená, že pravděpodobnost falešně pozitivní korelace je nižší než 0,01 %. Držitel rozhodnutí o registraci potvrdil, že byla poskytnuta metaanalýza všech výsledků získaných z různých studií.

Při posuzování výsledků studií účinnosti bylo upozorněno na další záležitost vzbuzující obavy, totiž na problém konzistentnosti šarží vakcíny použitých v těchto studiích. Variabilitu výsledků zjištěných ve studiích účinnosti bylo navrženo uvést do korelace s kvalitou šarží vakcíny podávaných ve studiích, které zahrnovaly i šarže o nedostatečné účinnosti s nedostatečným obsahem antigenu. Dále bylo zpochybněno složení konečného přípravku, jak z hlediska obsahu antigenu, tak kvůli obsahu dalších složek.

Držitel rozhodnutí o registraci potvrdil, že šarže byly získány konzistentním výrobním postupem za dodržení standardů správné výrobní praxe EU a měly vyhovující kvalitu pro použití ve studiích účinnosti. K doplnění této odpovědi byly v případě dvou šarží poskytnuty protokoly o propuštění šarže, z nichž bylo zjevné konzistentní složení na základě počtu zárodků. Tyto šarže byly zkoušeny podle příslušných požadavků v rámci první registrace přípravku v Maďarsku. Držitel rozhodnutí o registraci však potvrdil, že v rámci postupu vzájemného uznávání bylo provedeno opakované zkoušení podle specifikací konečného přípravku a bylo zjištěno, že šarže vakcíny těmito specifikacím vyhovují. Držitel rozhodnutí o registraci potvrdil, že budoucí komerční šarže pro trh EU budou vyráběny s pevně daným cílovým složením a budou kontrolovány v souladu se specifikacemi konečného přípravku dohodnutými během postupu vzájemného uznávání. Držitel rozhodnutí o registraci také poskytl objasnění, pokud jde o určitá rozporná data vyplývající ze srovnávací analýzy protokolů šarží obou vakcín.

Závěrem výbor CVMP připustil, že držitel rozhodnutí o registraci poskytl dostatečný důkaz, že přípravek Coglapix je vyráběn a zkoušen podle přijatelných standardů kvality, pokud jde o zkoušky síly šarže, a že klinické příznaky tudíž korelují s přítomností plicních lézí.

Účinnost vakcíny za praktických podmínek používání

Z dostupných laboratorních studií účinnosti vyplynulo jen málo důkazů, pokud vůbec nějaké, pokud jde o měření vlivu vakcinace na hmotnostní přírůstek. Ve 3 z 5 studií provedených pro oba sérotypy, 1 i 2, byly získány nevýznamné výsledky. Terénní studie nepotvrdily výsledky získané v laboratorních podmínkách a objevily se pochybnosti, pokud jde o přínos vakcíny za praktických podmínek používání.

Držitel rozhodnutí o registraci byl proto vyzván, aby dodal další údaje na podporu závěru, že účinnost vakcíny v praktických podmínkách používání je dostatečně prokázána. Držitel rozhodnutí o registraci byl zejména vyzván k předložení důkazů o tom, že zmírnění plicních lézí a klinických příznaků je u vakcinovaných zvířat v porovnání s kontrolou spojeno se zmírněním hmotnostních úbytků. Dále byl držitel rozhodnutí o registraci požádán o vyjádření k otázce, zda je významnost výsledků týkajících se vlivu na přírůstek hmotnosti zjištěná u dvou laboratorních studií postačující (u obou sérotypů, 1 i 2) k tomu, aby nebylo potřeba přihlížet ke statistické nevýznamnosti výsledků tří „nevýznamných“ laboratorních studií.

Držitel rozhodnutí o registraci vysvětlil, že kladný účinek na klinické příznaky a plicní léze by vedl přinejmenším k částečné ochraně proti ztrátám přírůstků na váze způsobeným infekcí bakterií *A. pleuropneumoniae*. Držitel rozhodnutí o registraci ovšem objasnil, že účinnost v terénu je prokázána pouze částečně a že na nedostatek relevantních informací je možno upozornit v souhrnu údajů o přípravku.

K poukázání na nedostatečný objem údajů z terénních studií je do souhrnu údajů o přípravku zařazena do bodu 5, Imunologické vlastnosti, věta: „Účinnost byla prokázána v laboratorních podmínkách, nikoli

však v podmínkách terénních“. Výbor také usoudil, že indikace je přijatelná, vezme-li se v úvahu určené použití vakcíny a současné údaje z laboratorních studií.

Doba trvání imunity

Na základě hodnocení celkové účinnosti vakcíny Coglapix byla u obou sérotypů (1 a 2) na základě výsledků relevantních čelenžních studií provedených v 16. a 24. týdnu stanovena doba trvání imunity 16 týdnů po vakcinaci.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Vyhodnocení přínosů

Přípravek Coglapix je určen k aktivní imunizaci prasat proti pleuropneumonii vyvolané bakterií *A. pleuropneumoniae* sérotypů 1 a 2. Vakcinace prasat zmírňuje klinické příznaky a plicní léze spojené s tímto onemocněním, čímž omezuje nutnost antimikrobiální léčby a rozšiřuje současné možnosti profylaktických zásahů proti pneumonii vyvolané bakterií *A. pleuropneumoniae* sérotypů 1 a 2. Předpokládá se, že zdravější vakcinovaná prasata budou lépe růst, i když to v terénních podmínkách není prokázané.

Vyhodnocení rizik

V tomto postupu přezkoumání nebyla hodnocena kvalita ani bezpečnost, protože referenční členský stát v této souvislosti nevyjádřil žádnou obavu.

Tento postup přezkoumání byl vyvolán obavami týkajícími se celkové účinnosti vakcíny. Laboratorní studie účinnosti prokázaly po vakcinaci přípravkem Coglapix u prasat zmírnění klinických příznaků a plicních lézí vyvolaných onemocněním, přesto stále zůstávají určité pochybnosti ohledně statistické významnosti výsledků. Proto by měly být příslušné body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace změněny tak, aby tuto skutečnost jasně odrážely (viz příloha III).

Hodnocení poměru přínosů a rizik

Obavy ohledně celkové účinnosti vakcíny byly posouzeny s tím závěrem, že u přípravku Coglapix se předpokládá účinnost v imunizaci prasat jako nástroj k omezení pleuropneumonie způsobené bakterií *A. pleuropneumoniae* sérotypů 1 a 2, a to prostřednictvím zmírnění klinických příznaků a plicních lézí spojených s onemocněním.

Závěr ohledně poměru přínosů a rizik

Na základě údajů předložených v souvislosti s obavami oznámenými pro tento postup přezkoumání je poměr přínosů a rizik považován za příznivý. Výbor CVMP dospěl k závěru, že obavy vyjádřené Itálií by neměly bránit udělení rozhodnutí o registraci přípravku Coglapix, a doporučil pozměnit příslušné body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace (viz příloha III).

Zdůvodnění udělení registrace přípravku Coglapix injekční suspenze pro prasata

Po zvážení veškerých předložených údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že:

- Tento postup přezkoumání byl vyvolán obavami týkajícími se celkové účinnosti vakcíny. Přípravek Coglapix je určen k aktivní imunizaci prasat jako nástroj k omezení pleuropneumonie způsobené bakterií *A. pleuropneumoniae* sérotypů 1 a 2, přičemž laboratorními studii prokázaly zmírnění klinických příznaků a plicních lézí spojených s tímto onemocněním.

Výbor CVMP proto doporučil udělit rozhodnutí o registraci veterinárním léčivým přípravkům uvedeným v příloze I s tím, že bude upraven souhrn údajů o přípravku a příbalová informace v referenčním členském státě. Pozměněné body souhrnu údajů o přípravku i příbalová informace v referenčním členském státě jsou uvedeny v příloze III.

Příloha III

Změny v příslušných bodech souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci

Platný souhrn údajů o přípravku, označení obalu a příbalová informace jsou konečnými verzemi získanými v průběhu řízení koordinační skupiny s následujícími změnami:

Přidat následující text do příslušných oddílů informace o přípravku:

Souhrn údajů o přípravku

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

K aktivní imunizaci prasat jako pomoc při kontrole pleuropneumonie vyvolané *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotypy 1 a 2, redukcí klinických příznaků a plicních lézí spojených s tímto onemocněním.

Nástup imunity: 21 dnů po druhé vakcinaci.

Trvání imunity: 16 týdnů po druhé vakcinaci.

5. IMMUNOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: *Actinobacillus* / *Haemophilus* vakcína.

ATCvet kód: QI09AB07

Vakcína obsahuje inaktivované bakterie *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Celkové množství je 20 x 10⁹ inaktivovaných bakterií v jedné dávce.

Kmen NT3 patří do serotypu 1, s expresí toxinu ApxI, zatímco kmeny SzII, PO, U3 a B4 patří do serotypu 2, s expresí toxinu ApxIII. Všechny kmeny tvoří také toxin ApxII.

U vakcinovaných prasat vzniká aktivní imunita proti onemocnění způsobenému *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotypem 1 nebo 2. Účinnost byla prokázána v laboratorních ale ne terénních podmínkách.

.....

Příbalová informace

4. INDIKACE

K aktivní imunizaci prasat jako pomoc při kontrole pleuropneumonie vyvolané *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotypy 1 a 2, redukcí klinických příznaků a plicních lézí vyvolaných tímto onemocněním.

Nástup imunity: 21 dnů po druhé vakcinaci.

Trvání imunity: 16 týdnů po druhé vakcinaci.

15. DALŠÍ INFORMACE

Farmakoterapeutická skupina: *Actinobacillus* / *Haemophilus* vakcína.

ATCvet kód: QI09AB07

Vakcína obsahuje inaktivované bakterie *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Celkové množství je 20 x 10⁹ inaktivovaných bakterií v jedné dávce.

Kmen NT3 patří do serotypu 1, s expresí toxinu ApxI, zatímco kmeny SzII, PO, U3 a B4 patří do serotypu 2, s expresí toxinu ApxIII. Všechny kmeny tvoří také toxin ApxII.

U vakcinovaných prasat vzniká aktivní imunita proti onemocnění způsobenému *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotypem 1 nebo 2. Účinnost byla prokázána v laboratorních ale ne v terénních podmínkách.

.....