

BILAG I

**LÆGEMIDLETS NAVN, LÆGEMIDDELFORM, VETERINÆRLÆGEMIDLETS
STYRKE, DYREART, INDGIVELSESVÆJ, TILBAGEHOLDELSESTID OG
ANSØGER/INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I
MEDLEMSSTATERNES**

Medlemsstat	Ansøger eller indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Dyreart	Doseringshyppighed og indgivelsesvej	Anbefalet dosis	Tilbageholdelsestid
Den Slovakiske Republik ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Den Slovakiske Republik	APPM Respipharm	Injektionsvæske, suspension	Stammer af <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>, der producerer Apx I-, ApxII- og ApxIII-toksiner: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 9 $\geq 5 \cdot 2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 11 $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotype A $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Middeltiter af agglutinerende antistoffer efter vaccination hos kaniner	Svin	Intramuskulært dybt i nakkemusklen. <u>Drægtige søer:</u> Basisvaccination: Første injektion 4-5 uger inden forventet faring Anden injektion mindst 2 uger inden forventet faring Boostervaccination: Én injektion 2-3 uger inden hver faring <u>Fravænnede smågrise:</u> Første injektion: Når de er 6-8 uger gamle Revaccination: Efter 14-21 dage.	<u>Drægtige søer:</u> Vaccinedosis: 3 ml <u>Fravænnede smågrise:</u> Vaccinedosis: 2 ml	Nul dage

¹ Markedsføringstilladelse udstedt

Medlemsstat	Ansøger eller indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Dyreart	Doseringshyppighed og indgivelsesvej	Anbefalet dosis	Tilbageholdelsestid
Spanien	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Den Slovakiske Republik	APPM Respipharm	Injektionsvæske, suspension	Stammer af <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>, der producerer Apx I-, ApxII- og ApxIII-toksiner: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 11 $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotype A $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Middeltiter af agglutinerende antistoffer efter vaccination hos kaniner	Svin	Intramuskulært dybt i nakkemusklen. <u>Drægtige søer:</u> Basisvaccination: Første injektion 4-5 uger inden forventet faring Anden injektion mindst 2 uger inden forventet faring Boostervaccination: Én injektion 2-3 uger inden hver faring <u>Fravænnede smågrise:</u> Første injektion: Når de er 6-8 uger gamle Revaccination: Efter 14-21 dage.	<u>Drægtige søer:</u> Vaccinedosis: 3 ml <u>Fravænnede smågrise:</u> Vaccinedosis: 2 ml	Nul dage

Medlemsstat	Ansøger eller indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Dyreart	Doseringshyppighed og indgivelsesvej	Anbefalet dosis	Tilbageholdelsestid
Polen	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Den Slovakiske Republik	APPM Respipharm	Injektionsvæske, suspension	Stammer af <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>, der producerer Apx I-, ApxII- og ApxIII-toksiner: <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 $\geq 4 \cdot 8 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 9 $\geq 5,2 \log_2$ (*) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 11 $\geq 4 \cdot 9 \log_2$ (*) <i>Pasteurella multocida</i> serotype A $\geq 2 \cdot 1 \log_2$ (*) (*) Middeltiter af agglutinerende antistoffer efter vaccination hos kaniner	Svin	Intramuskulært dybt i nakkemusklen. <u>Drægtige søer:</u> Basisvaccination: Første injektion 4-5 uger inden forventet faring Anden injektion mindst 2 uger inden forventet faring Boostervaccination: Én injektion 2-3 uger inden hver faring <u>Fravænnede smågrise:</u> Første injektion: Når de er 6-8 uger gamle Revaccination: Efter 14-21 dage.	<u>Drægtige søer:</u> Vaccinedosis: 3 ml <u>Fravænnede smågrise:</u> Vaccinedosis: 2 ml	Nul dage

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR AFSLAG PÅ MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN OG FOR SUSPENDERING AF EKSISTERENDE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF APPM RESPIPHARM

1. Indledning

APPM Respipharm er en multikomponent formaldehyd-inaktiveret helcelle-bakterievaccine, der indeholder tre stammer af *Actinobacillus pleuropneumoniae* (serotype 2, 9 og 11) og en stamme af *Pasteurella multocida* (serotype A), og som er tilsat aluminiumhydroxidgel som adjuvans.

Lægemidlet er indiceret til brug hos svin (søer og fravænnede smågrise) fra 6-ugers-alderen og er beregnet til at inducere aktiv immunisering af søer og smågrise over for ondartet lungesygdom forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae* og over for sekundær infektion med *Pasteurella multocida*. Immuniteten indtræder efter 14 dage og varer 6 måneder.

Det indgives som to intramuskulære injektioner med 2-3 uger imellem. For immunisering af søer gives den første dosis (3 ml) 4-5 uger inden forventet faring, og den anden injektion gives (3 ml) gives mindst 2 uger inden forventet faring. For immunisering af smågrise gives den første dosis (2 ml), når smågrisene er 6-8 uger gamle, efterfulgt af anden dosis (2 ml) 14-21 dage senere.

Lægemidlet har været godkendt i referencemedlemsstaten (Den Slovakiske Republik) i 7 år. Nærværende indbringelsesprocedure finder sted som følge af en ansøgning om gensidig anerkendelse af lægemidlet i Polen og Spanien. Efter procedurens vurderingsfase var den berørte medlemsstat Polen klar til at godkende lægemidlet. Spanien gjorde indsigelser, som har ført til denne indbringelsesprocedure, idet det vurderedes, at godkendelse af dette veterinærmedicinske lægemiddel kan udgøre en potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet på baggrund af betænkeligheder i forbindelse med lægemidlets kvalitet og effektivitet.

Der blev kort fortalt givet udtryk for betænkeligheder ved, at sammensætningen af *Actinobacillus pleuropneumoniae*-serotyper i vaccinen (2, 9 og 11) ikke var baseret på den epizootiske situation i Spanien, hvor der er størst forekomst af serotype 2, 4 og 7. Spanien vurderede endvidere, at der ikke var blevet forelagt tilstrækkelig begrundelse for at medtage de forskellige serotyper af *A. pleuropneumoniae* og *P. multocida* i den samme vaccine. Ud over disse punkter vedrørende kvalitet vurderede Spanien også, at det tilladte niveau af restkoncentrationer af formaldehyd var for højt. På grund af betænkeligheder ved korrelationen mellem serologisk respons mod *P. multocida* og beskyttelse vurderer Spanien, at der på grund af manglende korrelation heller ikke er nogen påvist korrelation mellem batch-styrketesten hos kaniner og effektiviteten hos svin af dette antigen. Der blev som følge heraf ytret betænkeligheder ved, hvorvidt der kunne sikres ensartethed fra batch til batch.

Betænkeligheder i forbindelse med effektiviteten af *A. pleuropneumoniae* vedrørte manglende bekræftelse af Apx-toksiner i det færdige produkt og manglende specifikke challengeundersøgelser med APP serotype 11. Feltundersøgelserne betragtedes endvidere som utilstrækkelige, og der manglede direkte bekræftelse af tilstedeværelsen af APP og passende overvågning af kliniske symptomer eller andre effektivitetsparametre. Manglen på overbevisende data til underbyggelse af effektiviteten af *Pasteurella multocida* blev i særlig grad betragtet som en svaghed.

2. Vurdering af kvalitets- og effektivitetsaspekter

Kvalitetsaspekter:

Ansøgeren har forelagt data, som bekræfter, at de APP-serotyper, der indgår i lægemidlet, er til stede i de involverede medlemsstater. Der er endvidere blevet fremført argumentation, som understøtter betydningen af Apx-toksiner som vigtige antigener i formidling af beskyttelse, hvilket også støttes af kravene i Den Europæiske Farmakopés specifikke monografi (2008/1360). De Apx-toksiner, der findes i lægemidlet (Apx I, Apx II og Apx III), er egnede til at yde beskyttelse mod de serotyper, der findes i de medlemsstater, hvor lægemidlet skal anvendes. Det blev således vedtaget, at APP-serotyperne i lægemidlet er relevante, og at medtagelse af APP-komponenterne i vaccinen var tilstrækkeligt begrundet.

Ansøgeren fremførte data fra feltundersøgelser, suppleret af bibliografiske data, for at vise, at *Pasteurella multocida* hyppigt forårsager samtidig infektion med APP hos svin med luftvejssygdomme. Der er endvidere forelagt data fra feltundersøgelser med sammenligning af de kliniske resultater hos svin med luftvejssygdomme i svineopdræt, hvor APP og *P. multocida* var til stede samtidig, og hvor svinene er blevet vaccineret med enten APPM Respipharm eller et konkurrerende lægemiddel kun indeholdende APP. I betragtning af manglerne i disse data (se nedenfor) kunne begrundelsen for inkludering af PMA i lægemidlet ikke accepteres.

I Den Europæiske Farmakopé (0062) tillades der en restkoncentration af formaldehyd på over 0,5 g/L, forudsat at det er blevet påvist, at niveauet er sikkert. Ansøgeren har vist, at lægemidler indeholdende den foreslåede øvre grænse for formaldehyd ikke har givet anledning til væsentlige bivirkninger i forbindelse med undersøgelser med enkeltdosis, gentagne doser eller overdosis eller ved anvendelse i feltundersøgelser eller i sikkerhedsundersøgelser hos drægtige søer. Da formaldehyd fremgår af listen i bilag II i Rådets forordning (EØF) nr. 2377/90 om maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer, er det blevet accepteret, at det ikke er nødvendigt for beskyttelse af folkesundheden at fastsætte en maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer. Der synes derfor ikke at være yderligere betænkeligheder med hensyn til sikkerheden i forbindelse med de restkoncentrationer af formaldehyd, der kan følge af indgivelse af et lægemiddel, der indeholder formaldehyd i de foreslåede koncentrationer. Det blev således vurderet, at formaldehydniveauet i lægemidlet var acceptabelt.

Der havde indledningsvis været betænkeligheder i forbindelse med, hvorvidt de kontrolparametre der anvendes under produktionen og på det færdige produkt kunne sikre ensartethed i produktionen. Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen havde udviklet yderligere produktionskontrol for at kontrollere antigenniveauerne efter inaktivering. Disse test (modificeret agglutinationstest (MAT) for APP og absorbans på 540 nm for PMA) var blevet valideret, men der blev imidlertid rejst yderligere spørgsmål vedrørende sammenhængen mellem de indledende antigenniveauer inden inaktivering (CFU/ml for alle komponenter), specifikationerne efter inaktivering (MAT for APP og absorbans på 540 nm for PMA) og den serologiske styrkeanalyse. Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foretaget yderligere analyse og validering til støtte for specifikationerne for produktionskontrollen og kontrollen af det færdige produkt, som kunne betragtes som tilstrækkeligt, under forudsætning af at visse punkter blev præciseret.

Særlig to punkter er til diskussion. For det første er der ikke blevet foretaget challengeundersøgelser med APP serotype 11, og for det andet er der ingen informationer om de præcise specifikationer for de anvendte batcher, fordi effektiviteten af *P. multocida*-komponenten er baseret hovedsagelig på data fra feltundersøgelser.

Hvad angår den manglende challengeundersøgelse med APP serotype 11, skyldes dette ifølge ansøgeren til dels, at alle tre Apx-grupper er repræsenteret i vaccinen. Betydningen af toksigen gruppe understøttes af den specifikke monografi (2008/1360), hvori det fastslås (i punkt 2.2.2 Immunogenicitet), at *Challengestammen for følgende test er valgt med henblik på at sikre, at belastning med hvert Ap-toksin, der produceres af serotyperne, fremgår af etiketten....* I betragtning af, at serotype 9 og 11 tilhører samme toksigene gruppe (gruppe 1, som producerer Apx 1 og Apx 2), og serotype 2 tilhører toksigen gruppe 2, som producerer Apx 2 og Apx 3, blev dette krav i Den Europæiske Farmakopé betragtet som imødegået med challengeundersøgelser med serotype 2 og 9. Ansøgeren har forelagt understøttende udtalelser fra European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) og formanden for gruppe 15V, som støtter denne fortolkning.

Hvad angår forbindelsen til effektiviteten af *P. multocida*, blev ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodet om at fremsende yderligere oplysninger om de vaccine-batcher, der blev brugt under feltundersøgelserne, samt yderligere præcisering af undersøgelses detaljer i tilstrækkelig grad til at underbygge en påstand om *P. multocida*-komponentens effektivitet. De fremsendte data ansås ikke for tilstrækkelige til at underbygge en påstand om *P. multocida*-komponenten (diskuteres nedenfor), og en sammenhæng mellem produktionsparametre og effektivitet for PMA kunne derfor ikke accepteres.

Effektivitetsaspekter:

Der var ikke blevet foretaget specifikke challengeundersøgelser med APP serotype 11 som belastning, og derfor havde Spanien anmodet om en bekræftelse af APP 11-komponentens effektivitet. Det blev bemærket, at alle de tre Apx-toksigene grupper er repræsenteret i vaccinen. Betydningen af toksigen gruppe understøttes af den specifikke monografi (2008/1360), hvori det fastslås (i punkt 2.2.2 Immunogenicitet), at *Challengestammen for følgende test er valgt med henblik på at sikre, at belastning med hvert Ap-toksin, der produceres af serotyperne, fremgår af etiketten....* I betragtning af, at serotype 9 og 11 tilhører samme toksigene gruppe (gruppe 1, som producerer Apx 1 og Apx 2), og serotype 2 tilhører toksigen gruppe 2, som producerer Apx 2 og Apx 3, blev dette krav i Den Europæiske Farmakopé betragtet som imødegået med challengeundersøgelser med serotype 2 og 9. Denne vurdering støttedes af udtalelser, som ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen havde indhentet fra EDQM og formanden for gruppe 15V.

Det vurderes, at de primære krav om påvisning af effektivitet er fastsat i Den Europæiske Farmakopé. På baggrund af en fortolkning af den specifikke monografi, som støttes af EDQM, vurderedes det, at ansøgeren har opfyldt kravene ved brug af de anvendte challengestammer. Der er også fremført yderligere informationer til støtte for det tætte antigene forhold mellem APP serotype 9 og 11. I betragtning af, at APPM Respipharm har opfyldt effektivitetskravene i Den Europæiske Farmakopé og i lyset af de yderligere data til støtte for det tætte antigene forhold mellem APP serotype 9 og 11, vurderes det derfor, at der ikke er begrundelse for at anmode om, at der foretages yderligere challengeundersøgelser. Det vurderes endvidere, at yderligere challengeundersøgelser med APP serotype 11 på baggrund af dyrevelfærd er unødvendige, og at der ikke skal anmodes om sådanne.

Med hensyn til begrundelsen for *P. multocida*-komponenten i vaccinen fremførte ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen data fra en overvågningsundersøgelse, suppleret af bibliografiske data, for at vise, at *P. multocida* hyppigt forårsager samtidig infektion med APP hos svin med luftvejssygdomme. Der er endvidere indsamlet data fra feltundersøgelser med sammenligning af de kliniske resultater hos svin med luftvejssygdomme i svineopdræt, hvor APP og *P. multocida* var til stede samtidig, og hvor svinene er blevet vaccineret med enten APPM Respipharm eller et konkurrerende lægemiddel kun indeholdende APP. Dataene er blevet indsamlet over en årrække (mindst 2004-2008) og omfattede i alt 163.061 svin, hvoraf 93.460 var blevet vaccineret med APPM Respipharm, 37.541 var blevet behandlet med en APP-vaccine uden *P. multocida*, og 32.060 svin var ikke blevet vaccineret. Analysen behandlede frekvensen for dødelighed og lungekonfiskationer ved slagtning (indikation på læsioner) forårsaget af enten APP eller *P. multocida* hos svin vaccineret med APPM Respipharm. Begrundelsen for at medtage *P. multocida*-komponenten i vaccinen var blevet accepteret af udvalget under indbringelsesproceduren.

I vejledningsnotatets krav til kombinerede veterinære vacciner² fastslås det, at *udeladelse af challengeundersøgelser kun accepteres i sjældne tilfælde og skal fuldt ud begrundes*, og i bilag I til direktiv 2001/82/EF, med senere ændringer (Del 4, Afprøvning af effektivitet, Feltforsøg), fastslås følgende: *"Hvis effektiviteten af produktet ikke kan belyses gennem laboratorieforsøg, kan det tillades, at der alene gennemføres feltundersøgelser."* Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen havde begrundet fraværet af specifikke challengeundersøgelser med *P. multocida* i, at der er anerkendte vanskeligheder i forbindelse med at foretage meningsfulde challengeundersøgelser. Der blev desuden fremlagt offentliggjort faglitteratur til støtte for det synspunkt, at *P. multocida* kan medvirke til en forværring af sygdomme forårsaget af APP. Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsens begrundelse for udeladelsen af specifikke challengeundersøgelser blev principielt accepteret. Men udvalget havde imidlertid betænkeligheder vedrørende kvaliteten og validiteten af de feltundersøgelser, der skulle underbygge effektiviteten af *P. multocida*.

I betragtning af, at ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen søgte at underbygge effektiviteten af *P. multocida*-komponenten med data fra feltundersøgelser, blev denne anmodet om at præcisere, hvorvidt dyr vaccineret med APPM Respipharm, en konkurrerende vaccine og ikke-vaccinerede kontroller havde været opstaldet sammen i hvert opdræt, hvilket kunne have givet mulighed for en gyldig sammenligning af de respektive vacciners effektivitet. I vejledningsnotatet om feltundersøgelser af veterinære vacciner³ fastslås det, at *"det miljø, i hvilket de to grupper af dyr opstaldes, skal så vidt muligt være ens (dvs. samme gård/stald/batch) eller i det mindste så ens som muligt (dvs. samme gård/anden stald/samme batch)"*. Det blev bekræftet, at det fremgik af undersøgelsesprotokollen, at grupperne af svin, som var vaccineret med de forskellige vacciner, havde været opstaldet på den samme gård i forskellige lokaler (stalde), hvilket er acceptabelt.

Der opstod betænkeligheder ved, hvordan resultaterne var blevet vurderet, navnlig hvordan dødelighed og lungekonfiskationer definitivt havde kunnet tilskrives *A. pleuropneumoniae* eller *P. multocida*. Dette blev betragtet som betydningsfuldt, idet patologiske forandringer forårsaget af *P. multocida* ikke er specifikke for infektion med denne organisme. Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen bekræftede, at diagnosen var foretaget af erfarne dyrlæger på baggrund af anamnese og post mortem-resultater med hensyn til dødelighed. Ansøgeren finder, at de patologiske forandringer i lungerne er forskellige, når *Actinobacillus pleuropneumoniae* sammenlignes med *Pasteurella multocida*. Differentieringen bygger på identificering af karakteristiske læsioner foretaget af erfarne dyrlæger på slagterier. Selv om disse læsioner ikke er specifikke for det pågældende patogen, danner de grundlag for differentiering med hensyn til specificiteten af luftvejslæsioner, som har forskellig patologi og i tvivlsomme tilfælde støttes af bakterieisolation. Hyppigheden af isolationer af hver organisme hos ikke-vaccinerede svin gav en vis indikation af forekomsten af agensen på stedet og kunne, i forbindelse med erfaring med patologi, betragtes som en støtte for klassifikationsprocessen.

Der var endvidere behov for at klarlægge relevansen af den batch eller de batcher af APPM Respipharm-vaccine, der blev anvendt i feltundersøgelserne. Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen skal navnlig præcisere, i hvilket omfang disse kan anses for at opfylde minimumskriterierne for styrke for *P. multocida*. Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsendte informationer om antigenindholdet i de vaccinebatcher, der blev anvendt i feltundersøgelserne. Nogle af de felldata, som ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde, bekræftede, at antigenniveauet i disse undersøgelser lå på samme niveau eller under de foreslåede minimumsantigen niveauer. I disse bestemte undersøgelser blev der dog fremkaldt en serologisk respons, men der kunne ikke påvises nogen korrelation mellem effektivitet (kliniske tegn) og styrke. Med hensyn til overvågningsfeltundersøgelsen fremlagde ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen supplerende data om de anvendte batcher, som ved en fejltagelse var udeladt. Ifølge de fremlagte data blev kun batcher, der klart lå over minimumsstyrken, anvendt.

² CVMP's vejledningsnotat: Krav til kombinerede veterinære vacciner - <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297en.pdf>

³ CVMP's vejledningsnotat: Feltundersøgelser af veterinære vacciner - <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/085299en.pdf>

I betragtning af, at ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen agtede at påvise effektiviteten af PMA-komponenten ved at foretage en sammenligning af effektiviteten af APPM Respipharm og sammenlignelige lægemidler, var det nødvendigt at præcisere sammensætningen af den anden vaccine (kun indeholdende *A. pleuropneumoniae*). Der blev navnlig fremsat krav om bekræftelse af, at denne vaccine dækkede hele rækken af Apx-toksiner. Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen redegjorde for sammensætningen af de andre sammenlignelige lægemidler og bekræftede, at de var blevet indgivet i overensstemmelse med den anbefalede plan. Det blev vist, at alle de sammenlignelige produkter indeholder de samme række Apx-antigener som det aktuelle produkt, og der var derfor grundlag for en sammenligning.

Der fremgik ingen beskrivelse af, hvilke statistiske metoder der var brugt, og der forelå heller ikke komplette rapporter over feltundersøgelserne. Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsendte de krævede præciseringer, som bekræftede, hvilken statistisk analyse der var blevet anvendt. Der blev endvidere fremsendt rapporter over feltundersøgelserne. Selv om disse gav adgang til mere detaljerede informationer, end der før havde været til rådighed, var de ikke tilstrækkelige til at bekræfte validiteten af undersøgelserne med hensyn til at støtte en påstand om effektivitet for *P. multocida*. Udvalget bemærkede, at den manglende overensstemmelse med GCP-kravene (god klinisk praksis) svækkede indholdet af overvågningsundersøgelsen væsentligt. Til trods for udvalgets forbehold med hensyn til manglerne i undersøgelserne blev det også bemærket, at ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke havde fremsendt data til underbyggelse af den påståede indtræden og varighed af beskyttelse for *P. multocida*.

Det hovedpunkt, der dannede grundlag for afslaget, vedrørte den manglende dokumentation for effektiviteten af *P. multocida*-komponenten. Dataene fra feltundersøgelserne var mangelfulde, og det påvistes ikke tydeligt, at tilstedeværelsen af PMA i vaccinen havde nogen specifik fordel. Dette blev bl.a. underbygget af det synspunkt, at eftersom *P. multocida* er en sekundær infektion, kunne mulige fordele lige så vel henføres til en reduktion af sygdomsforekomst forårsaget af den primære agent (*A. pleuropneumoniae*), som kan opnås ved vaccination mod APP. I betragtning af disse kendsgerninger konkluderede udvalget, at effektiviteten af *P. multocida* serotype A-komponenten ikke var tilstrækkelig dokumenteret, og at risk/benefit-forholdet, som følge af at der ikke kunne påvises nogen fordele, nødvendigvis måtte være negativt.

BEGRUNDELSER FOR AFSLAG PÅ MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN OG FOR SUSPENDERING AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ud fra følgende betragtninger:

- CVMP fandt, at der er betydelige mangler i de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har indsendt til underbyggelse af effektiviteten af *Pasteurella multocida* serotype A-komponenten.
- CVMP fandt, at disse mangler er af en sådan art, at det vurderes, at der ikke foreligger nogen data til støtte for effektiviteten af *P. multocida* serotype A-komponenten.
- CVMP fandt derfor, at da der ikke kunne påvises nogen fordele ved denne komponent, må risk/benefit-forholdet for *P. multocida* serotype A-komponenten nødvendigvis være negativt, og denne komponent udgør derfor en uacceptabel alvorlig risiko for menneskers og dyrs sundhed og for miljøet —

anbefalede udvalget at give afslag på ansøgningerne om markedsføringstilladelse og at suspendere den eksisterende markedsføringstilladelse.

Betingelserne for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelsen findes i bilag III.

BILAG III

BETINGELSER FOR OPHÆVELSE AF SUSPENDERINGEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Den nationale kompetente myndighed i referencemedlemsstaten skal sikre, at følgende betingelser opfyldes af indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Effektiviteten af *P. multocida*-komponenten skal påvises gennem hensigtsmæssige kontrollerede undersøgelser, som tydeligt viser, at tilstedeværelsen af PMA i vaccinen udgør en specifik fordel. Styrketesten for *P. multocida* skal kunne skelne mellem potente og lavpotente batcher.