

Anhang I

Liste der Namen, der Darreichungsform, Stärken der Tierarzneimittel, Tierarten, Weg der Verabreichung, Zulassungsinhaber in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat (EU / EEA)	Zulassungsinhaber	Bezeichnung des Tierarzneimittels	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierart	Art der Anwendung
Österreich	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApxI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApxII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApxIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion
Belgien	Ceva Santé Animale S.A/N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgien	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApxI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApxII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApxIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion

Mitgliedstaat (EU / EEA)	Zulassungsinhaber	Bezeichnung des Tierarzneimittels	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierart	Art der Anwendung
Bulgarien	Ceva Animal Health Bulgaria ul. Elemag 26, vh.b, Et.1, Apt .1 Sofia -1113 Bulgarien	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApxI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApxII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApxIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion
Kroatien	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApxI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApxII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApxIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektionssuspe nsion	Schweine	Intramuskulär e Injektion
Zypern	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApxI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApxII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApxIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion

Mitgliedstaat (EU / EEA)	Zulassungsinhaber	Bezeichnung des Tierarzneimittels	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierart	Art der Anwendung
Tschechische Republik	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slowakei	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion
Estland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion
Finnland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion

Mitgliedstaat (EU / EEA)	Zulassungsinhaber	Bezeichnung des Tierarzneimittels	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierart	Art der Anwendung
Deutschland	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Deutschland	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion
Griechenland	Ceva Hellas LLC 15, Agiou Nikolaou str. 17455 ALIMOS Griechenland	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion
Ungarn	CEVA-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd Szállás u. 5. 1107 Budapest Ungarn	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion

Mitgliedstaat (EU / EEA)	Zulassungsinhaber	Bezeichnung des Tierarzneimittels	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierart	Art der Anwendung
Island	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion
Irland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektionssuspe nsion	Schweine	Intramuskulär e Injektion
Italien	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15, 20864 Agrate Brianza (MB) Italien	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion

Mitgliedstaat (EU / EEA)	Zulassungsinhaber	Bezeichnung des Tierarzneimittels	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierart	Art der Anwendung
Lettland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion
Litauen	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion
die Niederlande	Ceva Sante Animale B.V. Tiendweg 8 c, 2670 AB Naaldwijk die Niederlande	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion

Mitgliedstaat (EU / EEA)	Zulassungsinhaber	Bezeichnung des Tierarzneimittels	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierart	Art der Anwendung
Polen	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. ul. Okrzei 1A, 03-715 Warszawa Polen	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion
Portugal	Ceva Saúde Animal Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495 – 131 Algès Portugal	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion
Rumänien	Ceva Santé Animale Romania Str. Chindiei nr. 5 Sector 4 040185 Bucharest Rumänien	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion

Mitgliedstaat (EU / EEA)	Zulassungsinhaber	Bezeichnung des Tierarzneimittels	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierart	Art der Anwendung
Slowakei	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slowakei	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion
Slowenien	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion
Schweden	Ceva Animal Health A.B. Annedalsvägen 9 227 64 Lund Schweden	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApXI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApXII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApXIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion

Mitgliedstaat (EU / EEA)	Zulassungsinhaber	Bezeichnung des Tierarzneimittels	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierart	Art der Anwendung
Vereinigtes Königreich	Ceva Animal Health Ltd Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road Amersham, Bucks HP7 9FB Vereinigtes Königreich	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 1 (strain NT3) und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotyp 2 (Stämme PO, U3, B4, SZ II), die folgende Toxoide bilden: ApxI-Toxoid mind. 28,9 ELISA-Einheiten/ml* ApxII-Toxoid mind. 16,7 ELISA-Einheiten/ml ApxIII-Toxoid mind. 6,8 ELISA-Einheiten/ml * Elisa-Einheiten/ml berechnet in serologischem Titer immunisierter Kaninchen	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär e Injektion

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Coglapix Injektionssuspension für Schweine

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Coglapix Injektionssuspension für Schweine (*siehe Anhang I*)

1. Einleitung

Coglapix Injektionssuspension für Schweine (im Folgenden „Coglapix“ genannt) ist ein inaktivierter bakterieller Impfstoff gegen porcine Aktinobazillose. Der Impfstoff enthält fünf mit Formaldehyd inaktivierte Stämme des *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Die Stämme gehören Serotyp 1 oder Serotyp 2 an. Der Impfstoff ist in Mehrdosenbehältnissen als Injektionssuspension erhältlich, die ein Adjuvans auf Basis von Aluminiumhydroxid enthält. Der Impfstoff ist zur aktiven Immunisierung von Schweinen gegen durch Serotypen 1 und 2 von *A. pleuropneumoniae* verursachte Pleuropneumonie vorgesehen, um die mit der Erkrankung einhergehenden klinischen Anzeichen und Lungenläsionen zu reduzieren. Gemäß Impfprotokoll werden Tieren ab einem Alter von 7 Wochen 2 Dosen verabreicht, mit einem Abstand von 3 Wochen zwischen den Dosen. Die Immunität setzt 21 Tage nach der zweiten Impfung ein. Die Immunität dauert nach der zweiten Impfung 16 Wochen lang an.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH), Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd., hat einen Antrag auf die gegenseitige Anerkennung der durch Ungarn gemäß Artikel 32 der Richtlinie 2001/82/EG gewährten Genehmigung für das Inverkehrbringen gestellt. Ungarn agierte als der Referenzmitgliedstaat für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, und Belgien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Finnland, Griechenland, Island, Irland, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, die Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, die Slowakei, Slowenien, Tschechien, das Vereinigte Königreich und Zypern waren betroffene Mitgliedstaaten.

Während des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung reduzierte der MAH die ursprüngliche Indikation von vier klinischen Parametern (klinische Anzeichen, Verluste, Lungenläsionen und mit der Erkrankung in Zusammenhang stehende Infektionen) auf lediglich zwei, nämlich klinische Anzeichen und Lungenläsionen (von denen beide im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) Monografie 04/2013:1360, (inaktivierte) Impfstoffe gegen porcine Aktinobazillose enthalten sind).

Während des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung argumentierte Italien als betroffener Mitgliedstaat, dass Coglapix unter Umständen ein potenziell schwerwiegendes Risiko für die Gesundheit von Tieren darstellt. Insbesondere argumentierte Italien, (i) dass die Korrelation zwischen der Reduzierung der Lungenläsionen und der Reduzierung der klinischen Anzeichen nicht hinreichend nachgewiesen wurde; (ii) dass der Nutzen des Impfstoffs unter praktischen Anwendungsbedingungen (d. h. Reduzierung der Lungenläsionen und der klinischen Anzeichen, die zu geringeren Gewichtsverlusten bei geimpften Tieren führt) nicht nachgewiesen wurde und (iii) dass Studien zur Untersuchung der Dauer der Immunität unstimmige Ergebnisse hervorbrachten. Da diese Streitpunkte ungelöst blieben, wurde gemäß Artikel 33 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG eine Befassung durch die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Tierarzneimittel (CMD(v)) eingeleitet. Da die von Italien geäußerten Probleme ungelöst blieben und die betroffenen Mitgliedstaaten keine Einigung hinsichtlich der Wirksamkeit von Coglapix erzielen konnten, wurde die Angelegenheit am 24. Oktober 2014 gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG an den CVMP verwiesen.

Der CVMP wurde ersucht, die verfügbaren Daten zur Stützung der Wirksamkeit von Coglapix zu prüfen und eine Schlussfolgerung darüber zu ziehen, ob das Tierarzneimittel möglicherweise ein potenziell schwerwiegendes Risiko für die Gesundheit von Tieren darstellt.

2. Bewertung der vorgelegten Daten

Daten zur Wirksamkeit

Der MAH legte Daten aus 12 Laborstudien und 3 Feldstudien zur Stützung des Wirksamkeitsanspruchs vor. Um die Immunogenität des Impfstoffs nachzuweisen, wurden sechs Laborstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit mit akzeptablen Standards und akzeptablem Studiendesign durchgeführt, um das Einsetzen und die Dauer der Immunität festzustellen und die Kriterien der Monografie 04/2013:1360 von Ph. Eur. zu erfüllen. Der MAH führte 2 Studien zur Bewertung des Einsetzens der Immunität sowie 4 Studien zur Bewertung der Dauer der Immunität durch, wobei entsprechende Infektionsstämme für beide im Impfstoff enthaltenen Serotypen (1 und 2) von *A. pleuropneumoniae* verwendet wurden. Die im Rahmen dieser Studien geimpften Tiere zeigten bei einer Infektion durch den Mikroorganismus im Vergleich zu Kontrollgruppen eine niedrigere Inzidenz der im Zusammenhang mit porciner Pleuropneumonie auftretenden typischen klinischen Anzeichen (Dyspnoe, Husten und Erbrechen) und Lungenläsionen.

Es wurden außerdem sechs weitere Laborstudien vorgelegt, welche jedoch für die Zulassung von CoglapiX in einem Land außerhalb der EU durchgeführt wurden und in einigen Punkten die Kriterien von Ph. Eur. Monografie 1360 nicht erfüllten. Der Hauptunterschied lag darin, dass die in diesen Studien verwendete Impfstoff-Charge einen höheren Antigengehalt hatte als der für den EU-Markt zugelassene Mindestgehalt.

Im Hinblick auf die drei Feldstudien konnten zwischen den geimpften Gruppen und den Kontrollgruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Mortalitätsrate und der Lungenläsion-Scores beobachtet werden, die Anzahl der Feldinfektionen mit *A. pleuropneumoniae* in der einen signifikanten Feldstudie war jedoch niedrig.

Die Reduzierung der Indikation auf zwei klinische Parameter erforderte einen weiteren Nachweis der Signifikanz für die verbleibenden zwei Wirksamkeitsparameter zwischen geimpften Tieren und Kontrolltieren. Obwohl die Begründungen des MAH hinsichtlich der Komplexität, die das Thema aufweist und der technischen Schwierigkeiten, die sich darboten, anerkannt wurden, kam die zentrale Frage auf, ob ein Parameter, dessen Signifikanz in einer relevanten Studie gezeigt wurde, ausreicht, um die fehlende Signifikanz derselben Parameter in einer „nicht signifikanten“ Studie auszugleichen. Die vom MAH vorgelegten Marktumsätze in den vergangenen 15 Jahren wurden als nicht ausreichend erachtet, um die Behauptungen zu stützen. Des Weiteren stufte man auch die dem regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht entnommenen Daten lediglich als Stützung und nicht als Beweis für die Behauptungen ein. Basierend auf diesen Überlegungen wurde der MAH aufgefordert, nachzuweisen, dass die in einigen Laborstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit für klinische Anzeichen gezeigte Signifikanz ausreicht, um die fehlende Signifikanz desselben Parameters in „nicht signifikanten“ Laborstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit auszugleichen.

Der MAH legte die Ergebnisse aller Laborstudien vor, um den Wirksamkeitsanspruch zu stützen. Außerdem wurde eine Übersicht der statistischen Analysen vorgelegt, um die signifikanten Unterschiede zwischen geimpften Tieren und Kontrolltieren hinsichtlich der Reduzierung der klinischen Anzeichen und der Lungenläsionen zu zeigen. Außerdem wurde auf wichtige Fragen bezüglich der Komplexität von Infektionen mit *A. pleuropneumoniae* sowie der Einhaltung der Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs eingegangen. Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Anwendung einer kombinierten Analyse, bei der der Stichprobenumfang nur aus einer begrenzten Anzahl an Tieren bestand, sowie auf die Anwendung von global anerkannten klinischen Punktwerten (Scores) als Maßstab für die primären Wirksamkeitsparameter gelegt. Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass – obwohl die Inzidenz von typischen klinischen Anzeichen und Lungenläsionen bei den geimpften Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren in allen Laborstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit nicht signifikant niedriger

war – die Gesamtergebnisse im Hinblick auf die Wirksamkeit des Impfstoffs die Reduzierung der Lungenläsionen und der klinischen Anzeichen stützten. Daher sollten die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und der Packungsbeilage geändert werden, um diese Schlussfolgerung eindeutig wiederzugeben.

Korrelation zwischen der Reduzierung der Lungenläsionen und der Reduzierung der klinischen Anzeichen

Obwohl eine positive Korrelation zwischen der Reduzierung der Lungenläsionen und der Reduzierung der klinischen Anzeichen aufgrund der Impfung vorhersehbar ist, war es nicht möglich, das Ausmaß einer solchen Korrelation zu beurteilen. Der MAH wurde aufgefordert, schriftlich zu bestätigen, dass die statistische Analyse mithilfe der Ergebnisse der relevanten Studien durchgeführt wurde, und zu garantieren, dass die Methode zur Datenanalyse angemessen war, sowie, falls möglich, eine Meta-Analyse aller aus den verschiedenen Studien entnommener Ergebnisse vorzulegen.

Der MAH bestätigte, dass die statistische Analyse, mit der die Korrelation zwischen der Reduzierung der Lungenläsionen und der Reduzierung der klinischen Anzeichen nachgewiesen werden sollte, mithilfe der Ergebnisse aller relevanten Studien (d. h. 12 Provokationsstudien, 6 für jeden Serotyp) durchgeführt wurde. Der MAH erläuterte, dass zum Zwecke der Datenanalyse inferentielle Statistik angewandt wurde und ging auf die Relevanz der angewandten Methode ein. Des Weiteren wurde bestätigt, dass eine Standardisierung von Variablen angewendet wurde. Für jeden Serotyp wurden statistische Details vorgelegt, um das Ausmaß des positiven Zusammenhangs zwischen den zwei betroffenen Maßgrößen zu stützen. Da der Korrelationskoeffizient in jedem Fall hoch signifikant war, gelangte der MAH zu dem Schluss, dass es höchst unwahrscheinlich ist, dass der beobachtete Zusammenhang zwischen den klinischen und den Lungenläsions-Scores ausschließlich auf Zufall beruht. Insbesondere liegt der p-Wert unter 0,0001, was bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit einer falsch-positiven Korrelation unter 0,01 % liegt. Der MAH bestätigte, dass eine Meta-Analyse aller aus den verschiedenen Studien entnommener Ergebnisse vorgelegt wurde.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse der Wirksamkeitsstudien wurden in Bezug auf die gleichbleibende Beschaffenheit der für diese Studien verwendeten Impfstoff-Chargen weitere Bedenken geäußert. Man hatte darauf hingewiesen, dass die Unterschiedlichkeit der in den Wirksamkeitsstudien beobachteten Ergebnisse mit der Qualität der in den Studien verabreichten Impfstoff-Chargen korrelierte, da Chargen mit geringerer Wirksamkeit mit unzureichendem Antigengehalt formuliert worden waren. Des Weiteren wurde die Formulierung des fertigen Produkts, entweder im Hinblick auf den Antigengehalt oder auf die zusätzlichen Bestandteile, in Frage gestellt.

Der MAH bestätigte, dass die Chargen entsprechend einem gleichbleibenden Herstellungsprozess gemäß den EU-Standards der Guten Herstellungspraxis (*Good Manufacturing Practice*; GMP) produziert wurden und für die Anwendung in Wirksamkeitsstudien von angemessener Qualität waren. Ergänzend zu dieser Antwort wurden die Chargenfreigabeprotokolle für zwei Chargen vorgelegt, aus denen eine im Hinblick auf die Keimzahl gleichbleibende Zielformulierung hervorgeht. Diese Chargen waren gemäß den Anforderungen getestet worden, die galten, als das Produkt erstmals in Ungarn zugelassen wurde. Der MAH bestätigte jedoch, dass entsprechend den Spezifikationen für das fertige Produkt, die während des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung vereinbart worden waren, eine erneute Prüfung durchgeführt wurde, und dass die Impfstoff-Chargen diesen Spezifikationen entsprachen. Der MAH bestätigte, dass zukünftige kommerzielle, für den EU-Markt vorgesehene Chargen basierend auf festen Formulierungszielen hergestellt und gemäß den im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung vereinbarten Spezifikationen für das fertige Produkt kontrolliert werden. Der MAH nahm darüber hinaus eine Klarstellung in Bezug auf einige unstimmmige Daten vor, die aus einer vergleichenden Analyse der Chargenprotokolle der zwei Impfstoffe hervorgingen.

Schlussfolgernd stimmte der CVMP zu, dass der MAH einen zufriedenstellenden Nachweis dafür erbracht hat, dass Coglapix einem für die Überprüfung der Wirksamkeit der Chargen akzeptablen Qualitätsstandard entsprechend hergestellt und geprüft wird und dass daher das Auftreten der klinischen Anzeichen mit dem Vorliegen von Lungenläsionen korreliert.

Wirksamkeit des Impfstoffs unter praktischen Anwendungsbedingungen

Aus den verfügbaren Laborstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit gingen wenige bis keine Daten bezüglich der Messung der Auswirkungen des Impfstoffs auf die Gewichtszunahme hervor. Aus 3 von 5 sowohl für Serotyp 1 als auch für Serotyp 2 durchgeführten Studien wurden nicht signifikante Ergebnisse gewonnen. Die unter Laborbedingungen gewonnenen Ergebnisse konnten durch Feldstudien nicht untermauert werden, und es gab Bedenken hinsichtlich des Nutzens des Impfstoffs unter praktischen Anwendungsbedingungen.

Der MAH wurde daher aufgefordert, weitere Nachweise für die Schlussfolgerung zu erbringen, dass die Wirksamkeit des Impfstoffs unter praktischen Anwendungsbedingungen hinreichend gezeigt wurde. Insbesondere wurde der MAH aufgefordert, Nachweise für die Behauptung zu erbringen, dass die Reduzierung der Lungenläsionen und der klinischen Anzeichen bei geimpften Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren zu geringerem Gewichtsverlust führt. Des Weiteren wurde der MAH aufgefordert, eine Stellungnahme bezüglich der Frage abzugeben, ob die Signifikanz (sowohl für Serotyp 1 als auch Serotyp 2) der Ergebnisse (in Bezug auf den Einfluss auf die Gewichtszunahme), die in zwei Laborstudien gezeigt wurde, ausreicht, um die fehlende Signifikanz der Ergebnisse in drei „nicht signifikanten“ Laborstudien auszugleichen.

Der MAH erklärte, dass der positive Effekt auf die klinischen Anzeichen und die Lungenläsionen zumindest zum Teil zu einem Schutz vor Verlust von Gewichtszunahmen aufgrund von Infektionen mit *A. pleuropneumoniae* führe. Der MAH stellte jedoch klar, dass die Wirksamkeit in Feldstudien nur teilweise gezeigt wurde und dass der Mangel an relevanten Informationen in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels wiedergegeben werden könnte.

In Abschnitt 5 „Immunologische Eigenschaften“ der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels ist ein Satz enthalten, der dem Mangel an Daten aus Feldstudien Rechnung trägt. „Die Wirksamkeit wurde unter Labor- jedoch nicht unter Feldbedingungen gezeigt.“ Außerdem ist man der Ansicht, dass die Indikation angesichts des Anwendungszwecks des Impfstoffs und der existierenden Daten aus Laborstudien akzeptabel ist.

Dauer der Immunität

Basierend auf der Bewertung der allgemeinen Wirksamkeit des Impfstoffs Coglapix konnte gemäß den Ergebnissen der relevanten Provokationsstudien, welche nach 16 bzw. 24 Wochen durchgeführt wurden, für die Dauer der Immunität für beide Serotypen (1 und 2) ein Zeitraum von bis zu 16 Wochen nach der Impfung nachgewiesen werden.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Bewertung des Nutzens

Coglapix ist für die aktive Immunisierung von Schweinen gegen durch Serotypen 1 und 2 von *A. pleuropneumoniae* verursachte Pleuropneumonie vorgesehen. Durch die Impfung von Schweinen werden die mit der Erkrankung assoziierten klinischen Anzeichen und Lungenläsionen reduziert, wodurch die Notwendigkeit für eine antimikrobielle Behandlung gesenkt und das Spektrum der verfügbaren prophylaktischen Behandlungsmöglichkeiten gegen die durch Serotypen 1 und 2 von *A. pleuropneumoniae* verursachten Lungenentzündungen erweitert wird. Man geht davon aus, dass

gesündere geimpfte Schweine ein besseres Wachstum aufweisen, obwohl dies in den Feldstudien nicht gezeigt werden konnte.

Risikobewertung

Die Qualität und die Sicherheit wurden im Rahmen dieses Befassungsverfahrens nicht untersucht, da vom Referenzmitgliedstaat keine Bedenken mitgeteilt wurden.

Diese Befassung erfolgte aufgrund von Bedenken bezüglich der allgemeinen Wirksamkeit des Impfstoffs. Nach der Impfung von Schweinen mit Coglapix wurde im Rahmen von Laborstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit eine Reduzierung der mit der Erkrankung assoziierten klinischen Anzeichen und Lungenläsionen gezeigt, obwohl einige Bedenken hinsichtlich der statistischen Signifikanz der Ergebnisse nach wie vor nicht ausgeräumt sind. Daher sollten die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und der Packungsbeilage geändert werden, um dies wiederzugeben (siehe Anhang III).

Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Die Bedenken bezüglich der allgemeinen Wirksamkeit des Impfstoffs wurden untersucht, und es wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass davon auszugehen ist, dass Coglapix bei der Immunisierung von Schweinen zur Kontrolle von durch Serotypen 1 und 2 von *A. pleuropneumoniae* verursachter Pleuropneumonie wirksam ist, indem es die mit der Erkrankung assoziierten klinischen Anzeichen und Lungenläsionen reduziert.

Schlussfolgerung zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Basierend auf den Daten, die bezüglich der für dieses Befassungsverfahren geäußerten Bedenken vorgelegt wurden, wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis als günstig eingestuft. Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass die von Italien geäußerten Bedenken die Erteilung von Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Coglapix nicht verhindern sollten und empfahl Änderungen der relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und der Packungsbeilage (siehe Anhang III).

Begründung für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Coglapix Injektionssuspension für Schweine

Nach Prüfung aller vorgelegten Daten kam der CVMP zu folgendem Schluss:

- Diese Befassung erfolgte aufgrund von Bedenken bezüglich der allgemeinen Wirksamkeit des Impfstoffs. Coglapix ist zur aktiven Immunisierung von Schweinen zur Kontrolle von durch Serotypen 1 und 2 von *A. pleuropneumoniae* verursachter Pleuropneumonie vorgesehen, und die Reduzierung der mit der Erkrankungen assoziierten klinischen Anzeichen und Lungenläsionen wurde in Laborstudien gezeigt.

Daher empfahl der CVMP, die Genehmigung für das Inverkehrbringen der in Anhang I genannten Tierarzneimittel mit Änderungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und der Packungsbeilage des Referenzmitgliedstaates zu erteilen. Die geänderten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels sowie die geänderte Packungsbeilage des Referenzmitgliedstaates sind in Anhang III aufgeführt.

Anhang III

**Änderungen in den jeweiligen Abschnitten der
Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und
die Gebrauchsinformation**

Die gültige Zusammenfassung der Merkmale, Etikettierung und Packungsbeilage sind die endgültigen Fassungen während des Verfahrens der Koordinierungsgruppe mit den folgenden Änderungen erreicht:

Fügen Sie den folgenden Text in die entsprechenden Abschnitte der Produktinformationen:

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Zur aktiven Immunisierung von Schweinen als Maßnahme um eine Pleuropneumonie verursacht durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*, der Serotypen 1 und 2 zu bekämpfen. Dies geschieht , durch Verminderung der klinischen Symptome und Lungenläsionen die durch diese Krankheit verursacht werden.

Beginn der Immunität: 21 Tage nach der zweiten Impfung

Dauer der Immunität: 16 Wochen nach der zweiten Impfung.

5. IMMUNOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: *Actinobacillus* / *Haemophilus*-Impfstoff.

ATCvet code: QI09AB07

Der Impfstoff enthält inaktivierte *Actinobacillus pleuropneumoniae*-Bakterien. Die Gesamtmenge beträgt 20×10^9 inaktivierte Keime pro Dosis.

Der Stamm NT3 gehört dem Serotyp 1 an, mit der Expression des ApxI wohingegen die Stämme SzII, PO, U3 und B4 dem Serotyp 2 angehören, die ApxIII bilden. Alle Stämme bilden ebenfalls ApxII.

Geimpfte Schweine entwickeln eine aktive Immunität gegen die Krankheit, die von den Serotypen 1 oder 2 des *Actinobacillus pleuropneumoniae* verursacht wird.

Die Wirksamkeit wurde unter Laborbedingungen, jedoch nicht unter Feldbedingungen demonstriert.

.....

Gebrauchsinformation:

4. ANWENDUNGSGEBIETE

Zur aktiven Immunisierung von Schweinen als Maßnahme um eine Pleuropneumonie verursacht durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*, der Serotypen 1 und 2 zu bekämpfen. Dies geschieht , durch Verminderung der klinischen Symptome und Lungenläsionen die durch diese Krankheit verursacht werden.

Beginn der Immunität: 21 Tage nach der zweiten Impfung

Dauer der Immunität: 16 Wochen nach der zweiten Impfung.

15. WEITERE ANGABEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: *Actinobacillus* / *Haemophilus*-Impfstoff.

ATCvet code: QI09AB07

Der Impfstoff enthält inaktivierte *Actinobacillus pleuropneumoniae*-Bakterien. Die Gesamtmenge beträgt 20×10^9 inaktivierte Keime pro Dosis.

Der Stamm NT3 gehört dem Serotyp 1 an, mit der Expression des ApxI wohingegen die Stämme SzII, PO, U3 und B4 dem Serotyp 2 angehören, die ApxIII bilden. Alle Stämme bilden ebenfalls ApxII.

Geimpfte Schweine entwickeln eine aktive Immunität gegen die Krankheit, die von den Serotypen 1 oder 2 des *Actinobacillus pleuropneumoniae* verursacht wird.

Die Wirksamkeit wurde unter Laborbedingungen, jedoch nicht unter Feldbedingungen demonstriert.

.....