

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ, ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΖΩΙΚΑ ΕΙΔΗ, ΟΔΟΙ
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΑΙΤΩΝ/ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

Κράτος μέλος	Αιτών ή κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείς α ονομασία προϊόντος	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Συχνότητα και οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση	Χρόνος αναμονής
Σλοβακική Δημοκρατία ¹	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Σλοβακική Δημοκρατία	APPM Respipharm	Ενέσιμο εναιώρημα	Στελέχη <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> που παράγουν τοξίνες Apx I, ApxII και ApxIII: Ορότυπος 2 του <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> $\geq 4'8 \log_2$ (*) Ορότυπος 9 του <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> $\geq 5,2 \log_2$ (*) Ορότυπος 11 του <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> $\geq 4'9 \log_2$ (*) Ορότυπος A του <i>Pasteurella multocida</i> $\geq 2'1 \log_2$ (*) (*) Μέσος τίτλος αντισωμάτων συγκόλλησης μετά τον εμβολιασμό σε κουνέλια	Χοίροι	Ενδομυϊκά, βαθιά στον μυ του αυχένος. <u>Έγκυες σύες:</u> Αρχικός εμβολιασμός: Πρώτη ένεση 4-5 εβδομάδες πριν από την αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού Δεύτερη ένεση τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού Αναμνηστικός εμβολιασμός: Μία ένεση 2-3 εβδομάδες πριν από τοκετό <u>Απογαλακτισμένα χοιρίδια:</u> Πρώτη ένεση: Στην ηλικία των 6-8 εβδομάδων Επανεμβολιασμός: Μετά από 14-21 ημέρες.	<u>Έγκυες σύες:</u> Δόση εμβολίου: 3 ml <u>Απογαλακτισμένα χοιρίδια:</u> Δόση εμβολίου: 2 ml.	Μηδέν ημέρες

¹ Χορηγηθείσα άδεια κυκλοφορίας

Κράτος μέλος	Αιτών ή κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείς α ονομασία προϊόντος	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Συχνότητα και οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση	Χρόνος αναμονής
Ισπανία,	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Σλοβακική Δημοκρατία	APPM Respiparm	Ενέσιμο εναιώρημα	Στελέχη <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> που παράγουν τοξίνες Apx I, ApxII και ApxIII: Ορότυπος 2 του <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> οροτύπου $2 \geq 4'8 \log_2 (*)$ Ορότυπος 9 του <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> $\geq 5,2 \log_2 (*)$ Ορότυπος 11 του <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> $\geq 4'9 \log_2 (*)$ Ορότυπος A <i>Pasteurella multocida</i> $\geq 2'1 \log_2 (*)$ (*) Μέσος τίτλος αντισωμάτων συγκόλλησης μετά τον εμβολιασμό σε κουνέλια	Χοίροι	Ενδομυϊκά, βαθιά στον μυ του αυχένος. <u>Έγκυες σύες:</u> Αρχικός εμβολιασμός: Πρώτη ένεση 4-5 εβδομάδες πριν από την αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού Δεύτερη ένεση τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού Αναμνηστικός εμβολιασμός: Μία ένεση 2-3 εβδομάδες πριν από κάθε τοκετό <u>Απογαλακτισμένα χοιρίδια:</u> Πρώτη ένεση: Στην ηλικία των 6-8 εβδομάδων Επανεμβολιασμός: Μετά από 14-21 ημέρες.	<u>Έγκυες σύες:</u> Δόση εμβολίου: 3 ml <u>Απογαλακτισμέ να χοιρίδια:</u> Δόση εμβολίου: 2 ml.	Μηδέν ημέρες

Κράτος μέλος	Αιτών ή κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείς α ονομασία προϊόντος	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Συχνότητα και οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση	Χρόνος αναμονής
Πολωνία	Pharmagal Bio, s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Σλοβακική Δημοκρατία	APPM Respiparm	Ενέσιμο εναιώρημα	Στελέχη <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> που παράγουν τοξίνες Apx I, ApxII και ApxIII: Ορότυπος 2 του <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> οροτύπου $\geq 4'8 \log_2 (*)$ Ορότυπος 9 του <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> $\geq 5,2 \log_2 (*)$ Ορότυπος 11 του <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> $\geq 4'9 \log_2 (*)$ Ορότυπος A <i>Pasteurella multocida</i> $\geq 2'1 \log_2 (*)$ (*) Μέσος τίτλος αντισωμάτων συγκόλλησης μετά τον εμβολιασμό σε κουνέλια	Χοίροι	Ενδομυϊκά, βαθιά στον μυ του αυχένος. <u>Έγκυες σύες:</u> Αρχικός εμβολιασμός: Πρώτη ένεση 4-5 εβδομάδες πριν από την αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού Δεύτερη ένεση τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού Αναμνηστικός εμβολιασμός: Μία ένεση 2-3 εβδομάδες πριν από κάθε τοκετό <u>Απογαλακτισμένα χοιρίδια:</u> Πρώτη ένεση: Στην ηλικία των 6-8 εβδομάδων Επανεμβολιασμός: Μετά από 14-21 ημέρες.	<u>Έγκυες σύες:</u> Δόση εμβολίου: 3 ml <u>Απογαλακτισμένα χοιρίδια:</u> Δόση εμβολίου: 2 ml.	Μηδέν ημέρες

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΡΝΗΣΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΥΦΙΣΤΑΜΕΝΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ APPM RESPIPHARM

1. Εισαγωγή

Το APPM RespiPharm είναι ένα πολλαπλών συστατικών αδρανοποιημένο με φορμαλδεΰδη βακτηριακό εμβόλιο με ολόκληρα κύτταρα, το οποίο περιέχει στελέχη *Actinobacillus pleuropneumoniae* (Ορότυποι 2, 9 και 11) και ένα στέλεχος *Pasteurella multocida* (Ορότυπος Α), και περιλαμβάνει γέλη υδροξειδίου του αργιλίου ως ανοσοενισχυτικό.

Το προϊόν ενδείκνυται για χρήση σε χοίρους (σύες και απογαλακτισμένα χοιρίδια) από την ηλικία των 6 εβδομάδων και προορίζεται για την πρόκληση ενεργού ανοσοποίησης σε σύες και χοιρίδια έναντι της πνευμονονίας που προκαλείται από *Actinobacillus pleuropneumoniae* και της δευτεροπαθούς λοίμωξης από *Pasteurella multocida*. Η ανοσία αρχίζει στις 14 ημέρες μετά τον εμβολιασμό και διαρκεί 6 μήνες.

Χορηγείται με δύο ενδομυϊκές ενέσεις μεταξύ των οποίων μεσολαβούν 2-3 εβδομάδες. Για την ανοσοποίηση των συών, η πρώτη δόση (3ml) πρέπει να χορηγείται 4-5 εβδομάδες πριν από την αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού, ακολουθούμενη από δεύτερη ένεση (3ml) τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού. Για την ανοσοποίηση χοιριδίων, η πρώτη δόση (2ml) πρέπει να χορηγείται στην ηλικία των 6-8 εβδομάδων, ακολουθούμενη από δεύτερη δόση (2ml) μετά από 14-21 ημέρες.

Στο προϊόν έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας στο κράτος μέλος αναφοράς (Σλοβακική Δημοκρατία) διάρκειας 7 ετών. Η παρούσα διαδικασία παραπομπής κινήθηκε κατόπιν αίτησης για αμοιβαία αναγνώριση του προϊόντος στην Πολωνία και στην Ισπανία. Στο τέλος της φάσης αξιολόγησης της διαδικασίας στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, η Πολωνία ήταν έτοιμη να χορηγήσει άδεια κυκλοφορίας. Η Ισπανία διατύπωσε ενστάσεις οι οποίες είχαν ως αποτέλεσμα την κίνηση της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, καθώς έκρινε ότι η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο συγκεκριμένο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ενδέχεται να συνιστά δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για την υγεία του ανθρώπου ή των ζώων ή για το περιβάλλον λόγω ανησυχιών σχετικά με την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα.

Εν ολίγοις, εκφράστηκε η ανησυχία ότι η σύνθεση των οροτύπων του *Actinobacillus pleuropneumoniae* στο εμβόλιο (2, 9 και 11) δεν βασίστηκε στην επιζωοτιολογική κατάσταση στην Ισπανία, όπου οι επικρατέστεροι ορότυποι είναι οι 2, 4 και 7. Επιπλέον, η Ισπανία έκρινε ότι δεν είχε αιτιολογηθεί επαρκώς η συμπερίληψη των διαφόρων οροτύπων των *A. pleuropneumoniae* και *P. multocida* στο ίδιο εμβόλιο. Πέραν των ζητημάτων αυτών που αφορούν την ποιότητα, η Ισπανία έκρινε επίσης ότι το επιτρεπόμενο επίπεδο καταλοίπων φορμαλδεΰδης ήταν υπερβολικά υψηλό. Λόγω των ανησυχιών σχετικά με τον συσχετισμό της ορολογικής απόκρισης έναντι του *P. multocida* και της προστασίας, η Ισπανία εκτιμά ότι, λόγω της έλλειψης συσχετισμού, δεν αποδεικνύεται για το συγκεκριμένο αντιγόνο ο συσχετισμός μεταξύ της δοκιμής δραστηριότητας της παρτίδας σε κουνέλια και της αποτελεσματικότητας στους χοίρους. Κατά συνέπεια, εκφράστηκε η ανησυχία ότι δεν ήταν δυνατόν να διασφαλιστεί η συνεκτικότητα μεταξύ των παρτίδων.

Οι ανησυχίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα του *A. pleuropneumoniae* αφορούσαν τη μη επιβεβαίωση της παρουσίας τοξινών Apx (υπεροξειδάση ασκορβικού οξέος) στο τελικό προϊόν και την απουσία συγκεκριμένων μελετών πρόκλησης λοίμωξης με τον ορότυπο 11 του APP. Επιπλέον, οι μελέτες υπό πραγματικές συνθήκες κρίθηκαν ανεπαρκείς και διατυπώθηκε η άποψη ότι στερούνταν άμεσης επιβεβαίωσης της παρουσίας APP ή κατάλληλης παρακολούθησης κλινικών ενδείξεων ή άλλων παραμέτρων αποτελεσματικότητας. Ιδιαίτερο μειονέκτημα θεωρήθηκε η έλλειψη πειστικών δεδομένων που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα του *P. multocida*.

2. Αξιολόγηση των ζητημάτων σχετικά με την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα

Ζητήματα ποιότητας:

Ο αιτών προσκόμισε στοιχεία που επιβεβαιώνουν την παρουσία των οροτύπων APP στο προϊόν στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη. Επιπλέον, παρατέθηκαν επιχειρήματα τα οποία υποστηρίζουν τη σημασία των τοξινών Arx ως αντιγόνων που συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στην προστασία, γεγονός το οποίο ενισχύεται από τις απαιτήσεις της αντίστοιχης μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (2008/1360). Οι τοξίνες Arx που είναι παρούσες στο προϊόν (Arx I, Arx II και Arx III) είναι κατάλληλες για την παροχή προστασίας έναντι των οροτύπων που είναι παρόντες στα κράτη μέλη όπου πρόκειται να χρησιμοποιηθεί το προϊόν. Ως εκ τούτου, επιτεύχθηκε συμφωνία ως προς τη συνάφεια των οροτύπων APP που περιέχονται στο προϊόν και, κατ' επέκταση, ως προς το ότι η συμπερίληψη στελεχών του APP στο εμβόλιο είναι επαρκώς αιτιολογημένη.

Ο αιτών προσκόμισε δεδομένα που συλλέχθηκαν υπό πραγματικές συνθήκες, τα οποία συμπλήρωσε με βιβλιογραφικά δεδομένα προκειμένου να δείξει ότι το *P. multocida* προκαλεί συχνά συλλοιμώσεις με το APP σε χοίρους με αναπνευστικές παθήσεις. Επιπλέον, υποβλήθηκαν δεδομένα που συλλέχθηκαν υπό πραγματικές συνθήκες και τα οποία συνέκριναν το κλινικό αποτέλεσμα σε χοίρους με αναπνευστικές παθήσεις σε αγροκτήματα όπου ήταν ταυτόχρονα παρόντα τα APP και *P. multocida*, οι οποίοι εμβολιάστηκαν είτε με APPM Respiriharm είτε με ανταγωνιστικό προϊόν που περιέχει μόνο APP. Όμως, λόγω των ελλείψεων σε αυτά τα δεδομένα (βλ. παρακάτω), δεν έγινε αποδεκτή η αιτιολόγηση της συμπερίληψης του PMA στο προϊόν.

Βάσει της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (0062), είναι επιτρεπτά επίπεδα καταλοίπων φορμαλδεύδης άνω των 0,5 g/L, υπό την προϋπόθεση ότι έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του επιπέδου. Ο αιτών έχει αποδείξει ότι το προϊόν που περιέχει το προτεινόμενο ανώτατο όριο φορμαλδεύδης δεν έχει προκαλέσει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο πλαίσιο μελετών μίας δόσης, επαναλαμβανόμενων δόσεων και υπερδοσολογίας ή κατά τη χρήση υπό πραγματικές συνθήκες, ούτε στο πλαίσιο μελετών ασφάλειας σε έγκυες σύες. Δεδομένου ότι η φορμαλδεύδη παρατίθεται στο παράρτημα II του κανονισμού (ΕΟΚ) του Συμβουλίου αριθ. 2377/90 για τα ανώτατα όρια καταλοίπων, συμφωνήθηκε ότι δεν είναι αναγκαίος ο καθορισμός ανώτατου ορίου καταλοίπων για την προστασία της δημόσιας υγείας. Κατά συνέπεια, δεν φαίνεται να υφίστανται επιπρόσθετες ανησυχίες ως προς την ασφάλεια της συγκέντρωσης φορμαλδεύδης που ενδέχεται να προκύψει από τη χορήγηση προϊόντος που περιέχει φορμαλδεύδη στα προτεινόμενα επίπεδα. Ως εκ τούτου, κρίθηκε αποδεκτό το επίπεδο φορμαλδεύδης που περιέχεται στο προϊόν.

Αρχικά εκφράστηκαν ανησυχίες σχετικά με το κατά πόσον οι εφαρμοσθείσες παράμετροι ελέγχου μπορούσαν να διασφαλίσουν τη συνεκτικότητα της παραγωγής κατά την παραγωγή και στο τελικό προϊόν. Ο αιτών/κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) είχε αναπτύξει επιπρόσθετες δοκιμές κατά τη διεργασία για τον έλεγχο των επιπέδων των αντιγόνων μετά την αδρανοποίηση. Αν και οι δοκιμές αυτές (δοκιμή τροποποιημένης συγκόλλησης για το APP και οπτική πυκνότητα στα 540nm για το PMA) επικυρώθηκαν, ανέκυσαν περαιτέρω ζητήματα σχετικά με τη σχέση ανάμεσα στα αρχικά επίπεδα αντιγόνων πριν από την αδρανοποίηση (CFU/ml για όλα τα συστατικά), στις προδιαγραφές μετά την αδρανοποίηση (δοκιμή τροποποιημένης συγκόλλησης για το APP και οπτική πυκνότητα στα 540nm για το PMA) και στη δοκιμή προσδιορισμού ορολογικής δραστηριότητας. Ο αιτών/ΚΑΚ είχε διεξάγει περαιτέρω αναλύσεις και επικυρώσεις προς τεκμηρίωση των προδιαγραφών της δοκιμής κατά τη διεργασία και στο τελικό προϊόν, οι οποίες θα μπορούσαν να θεωρηθούν επαρκείς υπό την προϋπόθεση ότι θα διευθετούνταν δεόντως ορισμένα σημεία που έχρηζαν διευκρίνισης.

Υπάρχουν δύο σημεία για περαιτέρω διερεύνηση, αφενός το ότι η πρόκληση δεν πραγματοποιήθηκε με τον ορότυπο 11 του APP και, αφετέρου, το ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τις επακριβείς προδιαγραφές των χρησιμοποιηθεισών παρτίδων επειδή η αποτελεσματικότητα του *P. multocida* βασίζεται ως επί το πλείστον σε δεδομένα υπό πραγματικές συνθήκες.

Όσον αφορά την απουσία πρόκλησης με τον ορότυπο 11 του APP, ο αιτών διατύπωσε την άποψη ότι στο εμβόλιο εκπροσωπούνται και οι τρεις κατηγορίες τοξινών Arx. Η σημασία της κατηγορίας τοξινογονικότητας υποστηρίζεται από την αντίστοιχη μονογραφία (2008/1360) στην οποία αναφέρεται (Παράγραφος 2.2.2 Ανοσογονικότητα) ότι «Το στέλεχος πρόκλησης λοίμωξης για την ακόλουθη δοκιμή έχει επιλεγεί για να διασφαλιστεί η πρόκληση λοίμωξης με κάθε τοξίνη Ar που

παράγεται από τους ορότυπους που αναγράφονται στην επισήμανση...». Δεδομένου ότι οι ορότυποι 9 και 11 ανήκουν στην ίδια κατηγορία τοξινογονικότητας (κατηγορία 1 η οποία παράγει Apx1 και Apx2) και ότι ο ορότυπος 2 ανήκει στην κατηγορία τοξινογονικότητας 2, η οποία παράγει Apx2 και Apx3, η συγκεκριμένη απαίτηση της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας θεωρείται ότι ικανοποιείται από τις μελέτες πρόκλησης με τους ορότυπους 2 και 9. Ο αιτών παρέθεσε γνώμες της Ευρωπαϊκής Διεύθυνσης για την Ποιότητα των Φαρμάκων (EDQM) και του προέδρου της ομάδας 15V που τάσσονται υπέρ της ερμηνείας αυτής.

Όσον αφορά τη σχέση με την αποτελεσματικότητα του *P.multocida*, ζητήθηκε από τον αιτούντα/ΚΑΚ να προσκομίσει περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τις παρτίδες του εμβολίου που χρησιμοποιήθηκαν κατά τις μελέτες υπό πραγματικές συνθήκες, καθώς και περαιτέρω διευκρινίσεις σχετικά με τις λεπτομέρειες των μελετών, οι οποίες να στοιχειοθετούν τον ισχυρισμό περί της αποτελεσματικότητας του *P.multocida*. Τα δεδομένα που υποβλήθηκαν δεν θεωρήθηκαν ότι στοιχειοθετούν επαρκώς ισχυρισμό περί της αποτελεσματικότητας του *P.multocida* (βλ. συζήτηση στη συνέχεια) και, ως εκ τούτου, δεν έγινε αποδεκτή η ύπαρξη σχέσης μεταξύ των παραμέτρων της παραγωγής και της αποτελεσματικότητας του PMA.

Ζητήματα αποτελεσματικότητας:

Δεδομένου ότι δεν διενεργήθηκαν ειδικές δοκιμές πρόκλησης λοίμωξης με τον ορότυπο 11 του APP ως λοιμογόνο παράγοντα, η Ισπανία ζήτησε την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας του APP 11. Επισημάνθηκε ότι στο εμβόλιο εκπροσωπούνται και οι τρεις κατηγορίες τοξικογονικότητας Apx. Η σημασία της κατηγορίας τοξινογονικότητας υποστηρίζεται από τη αντίστοιχη μονογραφία (2008/1360) στην οποία αναφέρεται (Παράγραφος 2.2.2 Ανοσογονικότητα) ότι «Το στέλεχος πρόκλησης λοίμωξης για την ακόλουθη δοκιμή έχει επιλεγεί για να διασφαλιστεί η πρόκληση λοίμωξης με κάθε τοξίνη Αρ που παράγεται από τους ορότυπους που αναγράφονται στην επισήμανση...». Δεδομένου ότι οι ορότυποι 9 και 11 ανήκουν στην ίδια κατηγορία τοξινογονικότητας (κατηγορία 1 η οποία παράγει Apx1 και Apx2) και ότι ο ορότυπος 2 ανήκει στην κατηγορία τοξινογονικότητας 2, η οποία παράγει Apx2 και Apx3, η συγκεκριμένη απαίτηση της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας θεωρείται ότι ικανοποιείται από τις μελέτες πρόκλησης με τους ορότυπους 2 και 9. Η γνώμη αυτή υποστηρίζεται από τις γνωμοδοτήσεις που συγκέντρωσε ο αιτών/ΚΑΚ από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων (EDQM) και τον πρόεδρο της ομάδας 15V.

Θεωρείται ότι οι βασικές απαιτήσεις για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας καθορίζονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία. Βάσει μιας ερμηνείας της αντίστοιχης μονογραφίας, με την οποία συντάσσεται και η EDQM, θεωρήθηκε ότι ο αιτών πληροί τις συγκεκριμένες απαιτήσεις μέσω των στελεχών πρόκλησης που χρησιμοποίησε. Υποβλήθηκαν επίσης επιπρόσθετες πληροφορίες που συνηγορούν υπέρ της στενής αντιγονικής σχέσης μεταξύ των οροτύπων 9 και 11 του APP. Συνεπώς, δεδομένου ότι το APPM RespiPharm ικανοποιεί τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας και λαμβανομένων υπόψη των πρόσθετων δεδομένων που υποδεικνύουν στενή αντιγονική σχέση μεταξύ των οροτύπων 9 και 11 του APP, το αίτημα διενέργειας περαιτέρω δοκιμών πρόκλησης θεωρείται περιττό. Επιπλέον, βάσει της αρχής της καλής διαβίωσης των ζώων, οι πρόσθετες μελέτες πρόκλησης με τον ορότυπο 11 του APP θεωρούνται περιττές και δεν πρέπει να απαιτούνται.

Σχετικά με την τεκμηρίωση του *P.multocida* στο εμβόλιο, ο αιτών/ΚΑΚ προσκόμισε δεδομένα που συλλέχθηκαν από μελέτη επιτήρησης υπό πραγματικές συνθήκες, τα οποία συμπλήρωσε με βιβλιογραφικά δεδομένα προκειμένου να καταδείξει ότι το *P.multocida* προκαλεί συχνά συλλοιμώσεις με το APP σε χοίρους με αναπνευστικές παθήσεις. Επιπλέον, συλλέχθηκαν δεδομένα υπό πραγματικές συνθήκες τα οποία συγκρίνουν το κλινικό αποτέλεσμα σε χοίρους με αναπνευστικές παθήσεις σε αγροκτήματα όπου ήταν ταυτόχρονα παρόντα τα APP και *P.multocida*, οι οποίοι εμβολιάστηκαν είτε με APPM RespiPharm είτε με ανταγωνιστικό προϊόν που περιέχει μόνο APP. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν επί σειρά ετών (κατά την περίοδο 2004-2008 τουλάχιστον) και αφορούν σύνολο 163.061 χοίρων εκ των οποίων 93.460 εμβολιάστηκαν με APPM RespiPharm, 37.541 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμβόλιο APP χωρίς *P. multocida* και 32.060 δεν υποβλήθηκαν σε εμβολιασμό. Στην ανάλυση διερευνήθηκε η συχνότητα θνησιμότητας και η συλλογή πνευμόνων από τα σφαγεία (ενδεικτική της παρουσίας βλαβών) που οφείλονται στην παρουσία APP ή *P.multocida* σε χοίρους που εμβολιάστηκαν με APPM RespiPharm. Η τεκμηρίωση για τη συμπερίληψη του

P.multocida στο εμβόλιο έγινε αποδεκτή από την επιτροπή κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής.

Σύμφωνα με το επεξηγηματικό σημείωμα για τις απαιτήσεις για συνδυασμένα κτηνιατρικά εμβόλια² «Η απουσία μελετών πρόκλησης γίνεται αποδεκτή σε σπάνιες μόνο περιπτώσεις και πρέπει να αιτιολογείται πλήρως, ενώ στο παράρτημα I της οδηγίας 2001/82/EK όπως τροποποιήθηκε (Μέρος 4 Δοκιμασίες αποτελεσματικότητας, Δοκιμασίες υπό φυσικές συνθήκες) προβλέπεται ότι «Αν οι εργαστηριακές δοκιμές δεν μπορούν να στηρίξουν τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα, μπορεί να γίνουν δεκτές και οι δοκιμασίες υπό φυσικές συνθήκες μόνο». Ο αιτών/ΚΑΚ αιτιολόγησε την απουσία ειδικών μελετών πρόκλησης με *P.multocida* με το επιχείρημα ότι υπάρχουν γνωστές δυσκολίες στη διενέργεια σκόπιμων μελετών πρόκλησης. Επιπλέον, παρατέθηκε δημοσιευμένη βιβλιογραφία προκειμένου να υποστηριχθεί η άποψη ότι το *P.multocida* συμβάλλει στην επιδείνωση της νόσου που προκαλείται από το APP. Η αιτιολόγηση της απουσίας ειδικών μελετών πρόκλησης από τον αιτούντα/ΚΑΚ έγινε αποδεκτή καταρχήν. Εντούτοις, η επιτροπή εξέφρασε σοβαρές ανησυχίες ως προς την ποιότητα και την εγκυρότητα των μελετών που διενεργήθηκαν υπό πραγματικές συνθήκες προς τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του *P.multocida*.

Δεδομένου ότι ο αιτών/ΚΑΚ πρότεινε να τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητα του *P.multocida* με δεδομένα υπό πραγματικές συνθήκες, του ζητήθηκε να διευκρινίσει εάν τα ζώα που είχαν εμβολιαστεί με APPM Respirharm, τα ζώα που εμβολιάστηκαν με ανταγωνιστικό εμβόλιο και οι μη εμβολιασμένοι μάρτυρες είχαν σταβλιστεί μαζί σε κάθε κέντρο δοκιμών, γεγονός το οποίο καθιστά εφικτή την έγκυρη σύγκριση της αποτελεσματικότητας των αντίστοιχων εμβολίων. Το επεξηγηματικό σημείωμα για τις δοκιμές υπό πραγματικές συνθήκες με κτηνιατρικά εμβόλια³ καταδεικνύει ότι «Το περιβάλλον στο οποίο σταβλίζονται οι δύο ομάδες ζώων πρέπει να είναι ισοδύναμο, όσο αυτό είναι εφικτό (ήτοι ίδιο αγρόκτημα/χοιροστάσιο/παρτίδα εμβολίου) ή τουλάχιστον όσο το δυνατόν παρόμοιο (ήτοι ίδιο αγρόκτημα/διαφορετικό χοιροστάσιο/ίδια παρτίδα εμβολίου)». Επιβεβαιώθηκε ότι σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης οι ομάδες χοίρων που εμβολιάστηκαν με διαφορετικά εμβόλια σταβλίζονταν στο ίδιο αγρόκτημα σε διαφορετικά χοιροστάσια, γεγονός που κρίνεται αποδεκτό.

Εκφράστηκαν ανησυχίες ως προς τον τρόπο αξιολόγησης των αποτελεσμάτων, ιδίως ως προς το πώς αποδόθηκαν κατηγορηματικά στο *A.pleuropneumoniae* ή στο *P.multocida* η θνησιμότητα και η συλλογή πνευμόνων. Οι ανησυχίες αυτές κρίθηκαν σημαντικές καθώς οι παθολογικές μεταβολές που προκαλούνται από το *P.multocida* δεν είναι χαρακτηριστικές λοίμωξης από αυτόν τον οργανισμό. Ο αιτών/ΚΑΚ επιβεβαίωσε ότι η διάγνωση πραγματοποιήθηκε από πεπειραμένους κτηνιάτρους βάσει παλαιότερου κλινικού ιστορικού και ευρημάτων μετά τη σφαγή σε περιπτώσεις νοσηρότητας. Ο αιτών θεωρεί ότι οι παθολογικές μεταβολές που διαπιστώθηκαν στους πνεύμονες διαφέρουν ανάλογα με το εάν προκαλούνται από το *Actinobacillus pleuropneumoniae* ή το *Pasteurella multocida*. Η διαφοροποίηση αυτή βασίζεται στον εντοπισμό χαρακτηριστικών βλαβών από πεπειραμένο κτηνιατρικό προσωπικό σε σφαγεία. Αν και οι βλάβες αυτές δεν προκαλούνται αποκλειστικά και μόνο από το υπό εξέταση παθογόνο, ωστόσο παρέχουν μια βάση διαφοροποίησης σε ό,τι αφορά την ειδικότητα των αναπνευστικών βλαβών, οι οποίες έχουν διαφορετική παθολογία και, σε αμφιλεγόμενα περιστατικά, τεκμηριώνονται μέσω βακτηριδιακής απομόνωσης. Η συχνότητα της απομόνωσης κάθε οργανισμού σε μη εμβολιασμένους χοίρους ήταν ενδεικτική της επικράτησης του παράγοντα της λοίμωξης στο κέντρο δοκιμών και, σε συνδυασμό με τη διαπιστωμένη παθολογία, θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι τεκμηριώνει σε κάποιο βαθμό τη διαδικασία ταξινόμησης.

Επιπλέον, κατέστη αναγκαίο να διευκρινιστεί η συνάφεια της(των) παρτίδας(ων) του εμβολίου APPM Respirharm που χρησιμοποιήθηκαν στις δοκιμές υπό πραγματικές συνθήκες. Ο αιτών/ΚΑΚ κλήθηκε ιδίως να διευκρινίσει σε ποιο βαθμό η(οι) παρτίδα(ες) πληρούν τα κριτήρια ελάχιστης δραστηριότητας για το *P. multocida*. Ο αιτών/ΚΑΚ παρέσχε πληροφορίες σχετικά με το αντιγονικό περιεχόμενο των παρτίδων εμβολίου που χρησιμοποιήθηκαν στις δοκιμές υπό πραγματικές συνθήκες. Σύμφωνα με ορισμένα από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν υπό πραγματικές συνθήκες και παρουσιάστηκαν από τον αιτούντα/ΚΑΚ επιβεβαιώθηκε ότι τα επίπεδα των αντιγόνων στις εν λόγω

² Επεξηγηματικό σημείωμα της CVMP: Απαιτήσεις για συνδυασμένα κτηνιατρικά εμβόλια - <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/005297en.pdf>

³ Επεξηγηματικό σημείωμα της CVMP: Δοκιμές υπό πραγματικές συνθήκες με κτηνιατρικά εμβόλια - <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/085299en.pdf>

μελέτες ισοδυναμούσαν ή υπολείπονταν των προτεινόμενων ελάχιστων επιπέδων στο προϊόν. Εντούτοις, στις συγκεκριμένες μελέτες προκλήθηκε ορολογική απόκριση χωρίς ωστόσο να μπορεί να καταδειχθεί συσχετισμός μεταξύ της αποτελεσματικότητας (κλινικές ενδείξεις) και της δραστηριότητας. Σε ό,τι αφορά τη μελέτη επιτήρησης υπό πραγματικές συνθήκες ο αιτών/ΚΑΚ παρείχε πρόσθετα δεδομένα σχετικά με τις παρτίδες που χρησιμοποιήθηκαν, τα οποία εκ παραδρομής παραλήφθηκαν. Σύμφωνα με τα υποβληθέντα δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά οι παρτίδες με σαφή δραστηριότητα πάνω από το ελάχιστο όριο.

Δεδομένου ότι ο αιτών/ΚΑΚ σκόπευε να αποδείξει την αποτελεσματικότητα του PMA μέσω σύγκρισης της αποτελεσματικότητας του APPM Respiharm με την αποτελεσματικότητα των προϊόντων σύγκρισης, κρίθηκε απαραίτητο να διασαφηνιστεί η σύνθεση του άλλου εμβολίου (το οποίο περιέχει μόνο *A.Pleuropneumoniae*). Ζητήθηκε, ιδίως, να επιβεβαιωθεί ότι το εμβόλιο αυτό κάλυπτε ολόκληρο το εύρος των τοξινών Αρχ. Ο αιτών/ΚΑΚ παρέσχε διευκρινίσεις σχετικά με τη σύνθεση των προϊόντων σύγκρισης και επιβεβαίωσε ότι χορηγήθηκαν σύμφωνα με το συνιστώμενο πρόγραμμα. Αποδείχθηκε ότι όλα τα προϊόντα σύγκρισης περιέχουν το ίδιο εύρος αντιγόνων Αρχ με το υπό εξέταση προϊόν, γεγονός που δικαιολογεί τη σύγκριση.

Δεν υποβλήθηκαν αναλυτικά στοιχεία σχετικά με τις χρησιμοποιούμενες στατιστικές μεθόδους ούτε πλήρεις εκθέσεις σχετικά με τις δοκιμές υπό πραγματικές συνθήκες. Ο αιτών/ΚΑΚ προσκόμισε τις ζητούμενες διευκρινίσεις οι οποίες επιβεβαίωσαν τη στατιστική ανάλυση που εφαρμόστηκε. Επιπλέον, υποβλήθηκαν εκθέσεις για τις δοκιμές υπό πραγματικές συνθήκες, οι οποίες, αν και παρείχαν αναλυτικότερα στοιχεία από τα ήδη διαθέσιμα, δεν αρκούν για την επαλήθευση της εγκυρότητας των μελετών για την τεκμηρίωση του ισχυρισμού περί αποτελεσματικότητας του *P.multocida*. Η επιτροπή επεσήμανε ότι η έλλειψη συμμόρφωσης προς τις απαιτήσεις της ορθής κλινικής πρακτικής εξασθένησε σημαντικά το περιεχόμενο της μελέτης επιτήρησης. Παρά τις επιφυλάξεις της επιτροπής σχετικά με τις ελλείψεις των μελετών, επισημάνθηκε επίσης ότι ο αιτών/ΚΑΚ δεν είχε παράσχει δεδομένα σχετικά με τον ισχυρισμό περί της έναρξης και της διάρκειας της προστασίας από το *P. Multocida*.

Ο βασικός λόγος άρνησης της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας σχετίζεται με την έλλειψη στοιχείων που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα του *P.multocida*. Τα δεδομένα υπό πραγματικές συνθήκες ήταν ελλιπή και δεν κατέστη σαφές ότι η παρουσία του PMA απέφερε συγκεκριμένο όφελος. Η διαπίστωση αυτή ενισχύθηκε εν μέρει από την άποψη ότι, δεδομένου ότι η λοίμωξη με *P.multocida* είναι δευτεροπαθής, τυχόν πιθανά οφέλη μπορούν να αποδοθούν σε μείωση της συχνότητας εμφάνισης της νόσου που προκαλείται από τον πρωτοπαθή παράγοντα (*A.pleuropneumoniae*) λόγω εμβολιασμού κατά του APP. Λαμβανομένων υπόψη των δεδομένων αυτών, η επιτροπή αποφάσισε ότι δεν είχε στοιχειοθετηθεί επαρκώς η αποτελεσματικότητα του ορότυπου Α του *P.multocida* και ότι, ελλείψει αποδεδειγμένου οφέλους, η ανάλυση οφέλους-κινδύνου είναι κατ' ανάγκη αρνητική.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΡΝΗΣΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Εκτιμώντας ότι:

- η CVMP κρίνει ότι υπάρχουν σημαντικές ελλείψεις στα δεδομένα που παρασχέθηκαν από τον αιτούντα προς επίρρωση της αποτελεσματικότητας του ορότυπου A του *Pasteurella multocida*,
- η CVMP κρίνει ότι οι ελλείψεις αυτές είναι τέτοιες ώστε θεωρείται ότι δεν έχουν παρασχεθεί δεδομένα προς επίρρωση της αποτελεσματικότητας του ορότυπου A του *Pasteurella multocida*,
- κατά συνέπεια, η CVMP κρίνει ότι απουσία αποδεδειγμένου οφέλους του συστατικού αυτού, η ανάλυση κινδύνου-οφέλους για τον ορότυπο A του *P. multocida* πρέπει να κριθεί αρνητική, γεγονός που συνιστά μη αποδεκτό σοβαρό κίνδυνο για την υγεία του ανθρώπου ή των ζώων ή για το περιβάλλον.

η CVMP εισηγήθηκε την άρνηση χορήγησης αδειών κυκλοφορίας και την αναστολή της υφιστάμενης άδειας κυκλοφορίας.

Οι προϋποθέσεις για την άρση της αναστολής ορίζονται στο Παράρτημα III.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΡΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Η αρμόδια εθνική αρχή του κράτους μέλους αναφοράς πρέπει να διασφαλίσει ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πληροί τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

Πρέπει να στοιχειοθετηθεί η αποτελεσματικότητα του *P. multocida* μέσω κατάλληλα ελεγχόμενων μελετών οι οποίες αποδεικνύουν σαφώς ότι η παρουσία του PMA στο εμβόλιο έχει συγκεκριμένο όφελος. Στη δοκιμή δραστηριότητας για το *P. multocida* πρέπει να είναι εφικτή η διαφοροποίηση μεταξύ δραστικών και υποδραστικών παρτίδων.