

Annex I

Liste med navne, farmaceutisk form, styrke af veterinærlægemidlet, dyrearter, administrationsvej(e), indehaver af Markedsføringstilladelser i medlemslandene

Medlemsland (EU/EEA)	Indehaver af Markedsførings-tilladelsen	Produktnavn	Styrke	Farmaceutisk form	Dyrearter	Administrations-vej
Østrig	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankrig	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion
Belgien	Ceva Santé Animale S.A/N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgien	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion

Medlemsland (EU/EEA)	Indehaver af Markedsførings-tilladelsen	Produktnavn	Styrke	Farmaceutisk form	Dyrearter	Administrationsvej
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> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion
Kroatien	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankrig	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion
Cypern	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankrig	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion

Medlemsland (EU/EEA)	Indehaver af Markedsførings-tilladelsen	Produktnavn	Styrke	Farmaceutisk form	Dyrearter	Administrationsvej
Tjekkiet	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovakiet	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion
Estland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankrig	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion
Finland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankrig	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion

Medlemsland (EU/EEA)	Indehaver af Markedsførings-tilladelsen	Produktnavn	Styrke	Farmaceutisk form	Dyrearter	Administrationsvej
Tyskland	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Tyskland	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion
Grækenland	Ceva Hellas LLC 15, Agiou Nikolaou str. 17455 ALIMOS Grækenland	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion
Ungarn	CEVA-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd Szállás u. 5. 1107 Budapest Ungarn	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion

Medlemsland (EU/EEA)	Indehaver af Markedsførings-tilladelsen	Produktnavn	Styrke	Farmaceutisk form	Dyrearter	Administrationsvej
Island	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankrig	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion
Irland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrig	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær 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> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion

Medlemsland (EU/EEA)	Indehaver af Markedsførings-tilladelsen	Produktnavn	Styrke	Farmaceutisk form	Dyrearter	Administrationsvej
Letland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankrig	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion
Litauen	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankrig	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion
Holland	Ceva Sante Animale B.V. Tiendweg 8 c, 2670 AB Naaldwijk Holland	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion

Medlemsland (EU/EEA)	Indehaver af Markedsførings-tilladelsen	Produktnavn	Styrke	Farmaceutisk form	Dyrearter	Administrationsvej
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> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion
Portugal	Ceva Saúde Animal Produtos Farmacéuticos 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> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion
Rumænien	Ceva Santé Animale Romania Str. Chindiei nr. 5 Sector 4 040185 Bucharest Rumænien	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion

Medlemsland (EU/EEA)	Indehaver af Markedsførings-tilladelsen	Produktnavn	Styrke	Farmaceutisk form	Dyrearter	Administrationsvej
Slovakiet	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovakiet	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion
Slovenien	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Frankrig	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion
Sverige	Ceva Animal Health A.B. Annedalsvägen 9 227 64 Lund Sverige	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion

Medlemsland (EU/EEA)	Indehaver af Markedsførings-tilladelsen	Produktnavn	Styrke	Farmaceutisk form	Dyrearter	Administrationsvej
Danmark	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 7100 Vejle Danmark	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion
England	Ceva Animal Health Ltd Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road Amersham, Bucks HP7 9FB England	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (stamme NT3) og <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 2 (stamme PO, U3, B4, SZ II) som udtrykker: ApxI toxoid min. 28.9 ELISA enheder/ml* ApxII toxoid min. 16.7 ELISA enheder/ml ApxIII toxoid min. 6.8 ELISA enheder/ml * Elisa enheder/ml beregnede serologiske titre i serum fra immuniserede kaniner	Opløsning til injektion	Svin	Til intramuskulær injektion

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for udstedelsen af markedsføringstilladelse for Coglapix, injektionsvæske, suspension, til svin

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Coglapix, injektionsvæske, suspension, til svin (se bilag I)

1. Indledning

Coglapix, injektionsvæske, suspension, til svin (herefter benævnt "Coglapix") er en inaktiveret bakteriel vaccine mod porcin actinobacillose. Vaccinen indeholder fem formaldehyd-inaktiverede stammer af *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Stammerne er af serotype 1 og serotype 2. Vaccinen leveres i flerdosisbeholdere som en injektionsvæske, suspension, med et adjuvans baseret på aluminiumhydroxid. Vaccinen er bestemt til aktiv immunisering af svin mod pleuropneumoni forårsaget af *A. pleuropneumoniae* serotype 1 og 2 med henblik på mindskelse af de kliniske tegn og lungeforandringer, der er knyttet til sygdommen. Vaccinationsplanen omfatter 2 doser, der gives til dyr fra 7-ugers alderen med et interval på 3 uger mellem doserne. Immunitet opnås 21 dage efter den anden vaccination. Immunitetens varighed er 16 uger efter den anden vaccination.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen, Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd., indgav en ansøgning om gensidig anerkendelse af den markedsføringstilladelse, der er udstedt af Ungarn i overensstemmelse med artikel 32 i direktiv 2001/82/EF. Ved den gensidige anerkendelsesprocedure var Ungarn referencemedlemsstat, og Østrig, Belgien, Bulgarien, Kroatien, Cypern, Tjekkiet, Estland, Finland, Tyskland, Grækenland, Island, Irland, Italien, Letland, Litauen, Nederlandene, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Slovenien, Sverige og Det Forenede Kongerige var berørte medlemsstater.

Under den gensidige anerkendelsesprocedure indskrænkede markedsføringstilladelsesindehaveren den oprindelige indikation fra fire kliniske parametre (kliniske tegn, tab, lungeforandringer og infektion forbundet med sygdommen) til kun to, dvs. reduktion af kliniske tegn og lungeforandringer (som begge indgår i Den Europæiske Farmakopé (Ph. Eur.) monografi 04/2013:1360, vacciner mod porcin actinobacillose (inaktiverede)).

Under den gensidige anerkendelsesprocedure fandt Italien som berørt medlemsstat, at Coglapix kan udgøre en potentiel alvorlig risiko for dyrs helbred. Italien fandt således, at (i) korrelationen mellem reduktion af lungeforandringer og reduktion af kliniske tegn ikke var tilfredsstillende godtgjort, at (ii) fordelene ved vaccinen ikke var påvist under praktiske anvendelsesbetingelser (dvs. at reduktion af lungeforandringer og kliniske tegn nedsatte vægttabet hos de vaccinerede dyr), og (iii) at undersøgelserne af immunitetens varighed ikke gav samstemmende resultater. Disse spørgsmål forblev uafklarede, hvorfor der blev foretaget en indbringelse i medfør af artikel 33, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, for CMD(v) (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentrale procedurer – veterinær). Da de af Italien rejste spørgsmål forblev uafklarede, var de berørte medlemsstater ikke i stand til at nå til enighed om virkningen af Coglapix, hvorfor sagen blev indbragt for CVMP den 24. oktober 2014 i henhold til artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF.

CVMP blev anmodet om at vurdere de foreliggende data til støtte for virkningen af Coglapix og konkludere, om veterinærlægemidlet kan udgøre en potentiel alvorlig risiko for dyrs sundhed.

2. Vurdering af de forelagte data

Data vedrørende virkning

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde data fra 12 laboratorieundersøgelser og 3 feltundersøgelser til støtte for den påberåbte virkning. Til påvisning af vaccins immunogenicitet blev der udført seks laboratorieundersøgelser af virkning i henhold til en acceptabel standard og udformning til fastlæggelse af immunitetens indsættelse og varighed og til opfyldelse af kriterierne i Ph. Eur. monografi 04/2013:1360. Indehaveren af markedsføringstilladelsen udførte to undersøgelser til

vurdering af indsættelsen af immunitet og fire undersøgelser til vurdering af immunitetens varighed ved anvendelse af passende belastningsstammer af begge serotyper (1 og 2) af *A. pleuropneumoniae*, der er indeholdt i vaccinen. I disse undersøgelser udviste de vaccinerede dyr lavere forekomst end kontroldyrerne af de typiske kliniske tegn (dyspnø, hoste og opkastning) og lungeforandringer, der er knyttet til porcine pleuropneumoni forårsaget af denne mikroorganisme.

Der blev desuden forelagt seks supplerende laboratorieundersøgelser. De er imidlertid udført med henblik på markedsføringstilladelsen for Coglapix i et land uden for EU, og visse elementer opfylder ikke kriterierne i Ph. Eur. monografi 1360. Hovedforskellen er, at den anvendte vaccinebatch i disse undersøgelser havde højere antigenindhold end det ansøgte minimum til EU markedet.

I de tre feltundersøgelser blev der ikke iagttaget signifikante forskelle mellem de vaccinerede dyr og kontroldyrerne i dødelighed eller score for lungeforandringer, men i den eneste signifikante feltundersøgelse var belastningen i felten med *A. pleuropneumoniae* lav.

Begrænsningen af indikationen til to kliniske parametre krævede yderligere påvisning af signifikant forskel mellem vaccinerede dyr og kontroldyr i disse to øvrige virkningsparametre. Uanset markedsføringstilladelsesindehaverens begrundelse vedrørende emnets kompleksitet og de tekniske vanskeligheder gav sagen anledning til det vigtige spørgsmål, om påvisning af signifikans af en parameter i én relevant undersøgelse kan begrunde, at der ses bort fra manglende signifikans af samme parameter i en "ikke-signifikant" undersøgelse. Markedsføringstilladelsesindehaverens oplysninger om salgstal for de sidste 15 år fandtes ikke at være tilstrækkeligt grundlag for påstandene. Heller ikke oplysningerne fra de periodiske opdaterede sikkerhedsindberetninger kunne betragtes som andet end støttende eller lægges til grund for påstandene. På baggrund af disse overvejelser blev indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodet om at påvise, at den signifikans, der i nogle laboratorieundersøgelser af virkning var påvist for de kliniske tegn, er tilstrækkelig til at opveje den manglende signifikans af samme parameter i "ikke-signifikante" laboratorieundersøgelser af virkning.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde resultaterne af alle laboratorieundersøgelser til støtte for påstandene om virkning. Der blev desuden forelagt en oversigt over de statistiske analyser til påvisning af signifikante forskelle mellem vaccinerede dyr og kontroldyr i reduktion af kliniske tegn og lungeforandringer. Derudover blev der redegjort for væsentlige problemer forbundet med den komplekse karakter af infektioner med *A. pleuropneumoniae* og overholdelsen af kravene i Ph.Eur. Specielt blev der redegjort for en kombineret analyse, hvor global klinisk score blev anvendt som mål for den primære virkningsparameter for et begrænset antal dyr. Skønt forekomsten af typiske kliniske tegn og lungeforandringer ikke var væsentligt lavere for vaccinerede dyr end for kontroldyrerne, fandt CVMP, at reduktionen af lungeforandringer og kliniske tegn blev underbygget af alle laboratorieundersøgelserne af virkning under et. De pågældende afsnit af produktresuméet og indlægssedlen bør derfor rettes, så denne konklusion klart fremgår.

Korrelation mellem reduktion af lungeforandringer og reduktion af kliniske tegn

Skønt der må forventes positiv korrelation mellem reduktion af lungeforandringer og reduktion af kliniske tegn som følge af vaccinationen, kunne størrelsen af en sådan korrelation ikke bestemmes. Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om skriftligt at bekræfte, at den statistiske analyse var udformet på grundlag af resultaterne af relevante undersøgelser, at skaffe sikkerhed for, at den anvendte analysemetode var velegnet, og om muligt at forelægge en metaanalyse af resultaterne fra de forskellige undersøgelser.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fastslog, at den statistiske analyse til påvisning af korrelation med reduktion af lungeforandringer og kliniske tegn var udført på grundlag af resultaterne fra relevante undersøgelser (dvs. 12 belastningsundersøgelser, 6 for hver serotype). Indehaveren af markedsføringstilladelsen præciserede, at der var anvendt en induktiv statistisk metode til

dataanalysen og redegjorde for relevansen af den anvendte metode. Desuden blev det bekræftet, at de variable var standardiseret. Der blev forelagt statistiske detaljer for hver serotype til støtte for størrelsen af den positive korrelation mellem de to pågældende parametre. Da korrelationskoefficienten var højsignifikant i hvert tilfælde, konkluderede indehaveren af markedsføringstilladelsen, at det er meget usandsynligt, at den iagttagne sammenhæng mellem klinisk score og score for lungeforandringer skyldes en tilfældighed. Nærmere bestemt er p-værdien under 0,0001, dvs. at sandsynligheden for en falsk positiv korrelation er under 0,01 %. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bekræftede, at metaanalysen omfatter alle resultater fra de forskellige undersøgelser.

Ved vurderingen af resultaterne fra undersøgelserne af virkning blev der yderligere rejst et problem vedrørende overensstemmelsen mellem de anvendte vaccinebatcher i disse undersøgelser. Det blev fremført, at variabiliteten af resultaterne fra undersøgelserne af virkning kan have sammenhæng med kvaliteten af de vaccinebatcher, der var anvendt i forsøgene, fordi nogle af batcherne havde utilstrækkeligt antigenindhold. Desuden blev der rejst tvivl om formuleringen af det færdige produkt, enten hvad angår antigenindhold eller andre indholdsstoffer.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fastslog, at batcherne var fremstillet med en ensartet fremstillingsproces i henhold til EU's standarder for god fremstillingspraksis (GMP) og var af tilstrækkelig kvalitet til anvendelse i undersøgelser af virkning. I tilslutning til dette svar blev der fremlagt protokoller for frigivelse af to batcher, som udviste ensartet formulering baseret på kimtal. Disse batcher var testet efter de krav, der var gældende ved første godkendelse af produktet i Ungarn. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bekræftede imidlertid, at testen var gentaget i henhold til de specifikationer for det færdige produkt, der blev vedtaget ved den gensidige anerkendelsesprocedure, og at vaccinebatcherne blev fundet at holde dem. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bekræftede, at fremtidige produktionsbatcher til EU-markedet vil blive fremstillet på grundlag af faste målværdier og kontrolleret i henhold til de specifikationer for det færdige produkt, der er vedtaget ved den gensidige anerkendelsesprocedure. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde desuden en præcisering vedrørende uoverensstemmende data fra en sammenlignende analyse af batchprotokollerne for de to vacciner.

Som konklusion fandt CVMP, at indehaveren af markedsføringstilladelsen havde forelagt tilfredsstillende dokumentation for, at Coglapix fremstilles og testes efter en acceptabel kvalitetsstandard for batchernes styrke, og at forekomsten af kliniske tegn dermed er korreleret med tilstedeværelsen af lungeforandringer.

Vaccinens virkning under praktiske anvendelsesforhold

I de foreliggende laboratorieundersøgelser af virkning er der kun få eller ingen målinger af vaccinationens virkning på tilvæksten. Tre af fem undersøgelser for både serotype 1 og 2 har givet ikke-signifikante resultater. Feltundersøgelserne har ikke bekræftet resultaterne fra laboratorieundersøgelserne, og der var betænkelighed vedrørende fordelene ved vaccinen under praktiske anvendelsesforhold.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev derfor anmodet om yderligere at underbygge konklusionen om, at vaccinens virkning under praktiske anvendelsesforhold er tilstrækkeligt godtgjort. Herunder blev der anmodet om evidens for, at reduktionen af lungeforandringer og kliniske tegn vil medføre mindre væggtab hos vaccinerede dyr end hos kontroldyr. Desuden blev indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodet om at kommentere, hvorvidt den påviste signifikans (for både serotype 1 og 2) af resultaterne (for indvirkning på tilvækst) i to laboratorieundersøgelser er tilstrækkelig til at opveje den manglende signifikans af resultaterne i tre "ikke-signifikante" laboratorieundersøgelser.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forklarede, at den positive virkning på kliniske tegn og lungeforandringer i det mindste ville medføre delvis beskyttelse mod nedsat tilvækst forårsaget af infektioner med *A. pleuropneumoniae*. Indehaveren af markedsføringstilladelsen præciserede imidlertid, at virkningen i felten kun er delvis godtgjort, og at de manglende oplysninger herom kunne fremgå af produktresuméet.

I produktresuméets punkt 5, Immunologiske egenskaber, er der således indsat en sætning, der afspejler de manglende data fra feltundersøgelser: "Virkning er påvist under laboratoriebetingelser, men ikke under feltbetingelser". Indikationen blev desuden fundet acceptabel i betragtning af den påtænkte anvendelse af vaccinen og de eksisterende data fra laboratorieundersøgelserne.

Immunitetens varighed

På grundlag af vurderingen af den overordnede virkning af Coglapix vaccine blev varigheden af immuniteten for begge serotyper (1 og 2) op til 16 uger efter vaccination bestemt ved relevante belastningsundersøgelser, der blev udført efter 16 og 24 uger.

3. Vurdering af benefit/risk-forholdet

Vurdering af fordele

Coglapix er bestemt til aktiv immunisering af svin mod pleuropneumoni forårsaget af *A. pleuropneumoniae* serotype 1 and 2. Vaccination af svin mindsker de kliniske tegn og lungeforandringer, der er knyttet til sygdommen, og nedsætter derved behovet for antimikrobiel behandling og udvider de tilgængelige muligheder for profylaktisk behandling af pneumoni forårsaget af *A. pleuropneumoniae* serotype 1 og 2. Sundere vaccinerede svin forventes at have bedre tilvækst, hvilket dog ikke blev påvist under feltbetingelser.

Risikovurdering

Denne indbringelsesprocedure omfatter ikke kvalitet eller sikkerhed, da referencemedlemsstaten ikke anmeldte betænkeligheder herved.

Denne indbringelse blev indledt på grund af betænkeligheder vedrørende vaccinen overordnede virkning. Efter vaccination af svin med Coglapix er der i laboratorieundersøgelser af virkning påvist reduktion af de kliniske tegn og lungeforandringer, som er knyttet til sygdommen, skønt der tilbagestår visse betænkeligheder vedrørende den statistiske signifikans af resultaterne. De pågældende afsnit af produktresuméet og indlægssedlen bør rettes, så de afspejler dette (se bilag III).

Vurdering af benefit/risk-forholdet

Betænkeligheden vedrørende vaccinen overordnede virkning er blevet vurderet, og det konkluderes, at Coglapix forventes at være effektivt til immunisering af svin som hjælp til kontrol af pleuropneumoni forårsaget af *A. pleuropneumoniae* serotype 1 og 2 gennem reduktion af de kliniske tegn og lungeforandringer knyttet til sygdommen.

Konklusion om benefit/risk-forholdet

Benefit/risk-forholdet anses for at være positivt på grundlag af de forelagte data vedrørende de betænkeligheder, der er anmeldt ved denne indbringelsesprocedure. CVMP konkluderede, at de af Italien udtrykte betænkeligheder ikke bør forhindre udstedelse af markedsføringstilladelse for Coglapix, og anbefalede ændringer i de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen (se bilag III).

Begrundelse for udstedelse af markedsføringstilladelse for Coglapix, injektionsvæske, suspension, til svin

Efter gennemgang af alle de forelagte oplysninger konkluderede CVMP følgende:

- Denne indbringelse blev indledt på grund af betænkeligheder vedrørende vaccinnens overordnede virkning. Coglapix er bestemt til aktiv immunisering af svin som hjælp til kontrol af pleuropneumoni forårsaget af *A. pleuropneumoniae* serotype 1 og 2, og i laboratorieundersøgelser er der påvist reduktion af de kliniske tegn og lungeforandringer, der er knyttet til sygdommen.

CVMP anbefalede derfor udstedelse af markedsføringstilladelse for de i bilag I angivne veterinærlægemidler, idet referencemedlemsstatens produktresumé og indlægsseddel ændres. Referencemedlemsstatens ændrede produktresumé og indlægsseddel fremgår af bilag III.

Annex III

**Tilføjelser i de relevante afsnit i Produktresuméet og
indlægssedlen**

Det gyldige Produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige versioner modtaget under proceduren i Coordination Group med følgende ændringer:

Tilføj følgende tekst i de relevante afsnit af produktinformationen:

Produktresumé:

4.2 Terapeutiske indikationer

Til aktiv immunisering af grise som en hjælp til at kontrollere pleuropneumoni forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 1 og 2, ved reduction af kliniske symptomer og lungeforandringer associeret med sygdommen.

Påvisning af immunitet: 21 dage efter anden vaccination

Varighed af immunitet: 16 uger efter anden vaccination

5. IMMUNOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: *Actinobacillus/Haemophilus* vaccine.

ATCvet code: QI09AB07

Vaccinen indeholder inaktiverede *Actinobacillus pleuropneumoniae* bakterier. Det totale antal er 20×10^9 inaktiverede bakterier pr. dosis.

Stamme NT3 tilhører serotype 1, der udtrykker ApxI medens stamme SzII, PO, U3 og B4 tilhører serotype 2, der udtrykker ApxIII. Alle stammer udtrykker også ApxII.

Vaccinerede svin udvikler aktiv immunitet mod sygdomme forårsaget af serotype 1 eller 2 af *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Virkning blev demonstreret under laboratorieforhold men ikke under feltbetingelser.

.....

Indlægsseddel:

4. INDIKATIONER

Til aktiv immunisering af grise som en hjælp til at kontrollere pleuropneumoni forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 1 og 2, ved reduction af kliniske symptomer og lungeforandringer associeret med sygdommen.

Påvisning af immunitet: 21 dage efter anden vaccination

Varighed af immunitet: 16 uger efter anden vaccination

15. ANDRE OPLYSNINGER

Farmakoterapeutisk gruppe: *Actinobacillus/Haemophilus* vaccine.

ATCvet code: QI09AB07

Vaccinen indeholder inaktiverede *Actinobacillus pleuropneumoniae* bakterier. Det totale antal er 20×10^9 inaktiverede bakterier pr. dosis.

Stamme NT3 tilhører serotype 1, der udtrykker ApxI medens stamme SzII, PO, U3 og B4 tilhører serotype 2, der udtrykker ApxIII. Alle stammer udtrykker også ApxII.

Vaccinerede svin udvikler aktiv immunitet mod sygdomme forårsaget af serotype 1 eller 2 af *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Virkning blev demonstreret under laboratorieforhold men ikke under feltbetingelser.