

Anexo II

Conclusiones científicas y fundamentos para la concesión de la autorización de comercialización de Coglapix suspensión inyectable para cerdos

Resumen general de la evaluación científica de Coglapix suspensión inyectable para cerdos (*ver anexo I*)

1. Introducción

Coglapix suspensión inyectable para cerdos (en adelante «Coglapix») es una vacuna bacteriana inactivada contra la actinobacilosis porcina. La vacuna contiene cinco cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae* inactivadas con formaldehído. Las cepas pertenecen a los serotipos 1 y 2. La vacuna se presenta en envases multidosis, en forma de suspensión inyectable con un adyuvante a base de hidróxido de aluminio. La vacuna se ha diseñado para la inmunización activa de cerdos frente a la neumonía causada por los serotipos 1 y 2 de *A. pleuropneumoniae*, a fin de reducir los signos clínicos y las lesiones pulmonares relacionadas con esta enfermedad. La pauta de vacunación es de 2 dosis administradas a los animales a partir de las 7 semanas de edad, con un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La inmunidad comienza 21 días después de la segunda vacuna. La duración de la inmunidad es de 16 semanas a partir de la segunda vacuna.

El titular de la autorización de comercialización (TAC), Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd., presentó una solicitud de reconocimiento mutuo de la autorización de comercialización concedida a Hungría, conforme al artículo 32 de la Directiva 2001/82/CE. En el procedimiento de reconocimiento mutuo, Hungría actuó como Estado Miembro de referencia y Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, Croacia, Eslovaquia, Eslovenia, Estonia, Finlandia, Grecia, Irlanda, Islandia, Italia, Letonia, Lituania, Países Bajos, Polonia, Portugal, República Checa, Reino Unido, Rumanía y Suecia como Estados miembros concernidos.

Durante el MRP, el TAC redujo la indicación inicial de cuatro parámetros clínicos (signos clínicos, pérdidas de peso, lesiones pulmonares e infecciones asociadas a la enfermedad) a solo dos: reducción de los signos clínicos y de las lesiones pulmonares; ambas están incluidas en la Monografía 04/2013:1360, Vacunas contra la actinobacilosis porcina (inactivadas), de la Farmacopea Europea.

Durante el MRP, Italia, como Estado miembro concernido, consideró que Coglapix podía suponer un riesgo importante para la salud animal. En especial, Italia consideró que (i) no se ha demostrado adecuadamente la correlación entre la reducción de las lesiones pulmonares y la reducción de los signos clínicos; (ii) no se ha demostrado el beneficio de la vacuna en las condiciones prácticas de utilización (a saber, reducción de las lesiones pulmonares y de los signos clínicos que dé como resultado menores pérdidas de peso en los animales vacunados), y (iii) no hubo uniformidad en los resultados obtenidos en los estudios de duración de la inmunidad. Estos problemas no se han solucionado y, por tanto, el Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Veterinarios (CMD(v)) inició un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 33, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE. Puesto que los problemas planteados por Italia no se han solucionado, los Estados miembros concernidos no llegaron a un acuerdo sobre la eficacia de Coglapix y, en consecuencia, el asunto se dejó en manos del Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) el 24 de octubre de 2014, conforme al artículo 33, apartado 4, de la Directiva 2001/82/CE.

Se solicitó al CVMP que evaluara los datos disponibles que respaldan la eficacia de Coglapix y determinara si el medicamento veterinario podría suponer un riesgo importante para la salud animal.

2. Evaluación de la información presentada

Datos de eficacia

El TAC presentó los datos de 12 estudios de laboratorio y 3 estudios de campo para respaldar la afirmación de eficacia. Para demostrar la inmunogenicidad de la vacuna, se realizaron 6 estudios de

eficacia en laboratorio, con un patrón y un diseño satisfactorios, a fin de determinar la aparición y duración de la inmunidad y el cumplimiento de los criterios de la Monografía 04/2013:1360 de la Farmacopea Europea. El TAC realizó 2 estudios para evaluar la aparición de la inmunidad y 4 estudios para evaluar la duración de la inmunidad, en los que se utilizaron para la provocación cepas apropiadas de ambos serotipos (1 y 2) de *A. pleuropneumoniae* incluidos en la vacuna. En dichos estudios, la incidencia de los signos clínicos típicos (disnea, tos y vómitos) y de las lesiones pulmonares de la pleuroneumonía porcina asociadas a la infección por el microorganismo fue menor en los animales vacunados, comparado con los controles.

Además, se facilitaron otros 6 estudios de laboratorio que se habían llevado a cabo para solicitar la autorización de comercialización de Coglapix en un país que no pertenece a la UE, aunque en ciertos aspectos dichos estudios no cumplían los criterios de la Monografía 1360 de la Farmacopea Europea. La diferencia principal era que el lote de la vacuna utilizado en los estudios tenía un contenido en antígeno mayor que el mínimo propuesto para el mercado de la UE.

Por lo que se refiere a los 3 estudios de campo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de mortalidad y el índice de lesiones pulmonares entre los animales vacunados y los grupos de control, pero el grado de provocación con *A. pleuropneumoniae* en el único estudio con significación estadística fue bajo.

Al reducir la indicación a dos parámetros clínicos, se hace necesario demostrar inequívocamente la significación estadística, entre animales vacunados y controles, para los dos parámetros de eficacia restantes. Aunque reconociendo las justificaciones aportadas por el TAC respecto a la complejidad de la materia y las dificultades técnicas encontradas, queda la cuestión fundamental de si un parámetro que demuestre ser estadísticamente significativo en un estudio relevante es suficiente para anular la no significación de los mismos parámetros en un estudio «sin significación estadística». Las cifras de ventas a lo largo de los últimos 15 años facilitadas por el TAC no se pueden considerar motivo suficiente para respaldar las afirmaciones. De la misma manera, la información contenida en los informes periódicos de seguridad se consideró que solo respaldaba, pero no demostraba, las afirmaciones. Teniendo en cuenta estas consideraciones, se solicitó al TAC que demostrase que la significación estadística demostrada para los signos clínicos en algunos estudios de eficacia en laboratorio es suficiente para compensar la no significación del mismo parámetro en los estudios de eficacia en laboratorio «sin significación estadística».

El TAC presentó los resultados de todos los estudios de laboratorio para respaldar la afirmación de eficacia. También se facilitó un resumen de los análisis estadísticos que demostraba diferencias significativas entre los animales vacunados y los controles en términos de reducción de los signos clínicos y las lesiones pulmonares. Asimismo, se abordaron cuestiones importantes relativas a la naturaleza compleja de las infecciones por *A. pleuropneumoniae* y al cumplimiento de los requisitos de la Farmacopea Europea. Se prestó especial atención al uso de un análisis combinado en el que se empleó un tamaño de muestra con un número limitado de animales y al uso de baremos clínicos globales como medida del parámetro principal de eficacia. El CVMP coincidió en que, a pesar de que la incidencia de signos clínicos típicos y lesiones pulmonares no era significativamente menor en los animales vacunados, en comparación con los controles, en todos los estudios de eficacia en laboratorio, los resultados globales de eficacia de la vacuna respaldaban la reducción de los signos clínicos y las lesiones pulmonares. Por tanto, deben modificarse las secciones pertinentes del resumen de las características del producto y el prospecto para reflejar claramente esta conclusión.

Correlación entre la reducción de las lesiones pulmonares y la reducción de los signos clínicos

Aunque es predecible una correlación positiva entre la reducción de las lesiones pulmonares y la reducción de los signos clínicos como consecuencia de la vacunación, no fue posible evaluar el grado

de correlación exacto. Se solicitó al TAC que confirmase por escrito que el análisis estadístico se había realizado usando los resultados de estudios relevantes y que el método de análisis de los datos utilizado era adecuado, y que presentase, si era posible, un metaanálisis de todos los resultados obtenidos en los distintos estudios.

El TAC confirmó que el análisis estadístico para establecer la correlación entre la reducción de las lesiones pulmonares y la reducción de los signos clínicos se realizó utilizando los resultados de todos los estudios relevantes (es decir, 12 estudios de provocación, 6 por cada serotipo). El TAC aclaró que se utilizaron estadísticas inferenciales para el análisis de los datos y abordó la relevancia del método utilizado. Además, se confirmó que se había aplicado el ajuste de variables. Se facilitaron detalles de las estadísticas para cada serotipo a fin de respaldar el alcance de la relación positiva entre las dos medidas en cuestión. Como el coeficiente de correlación era altamente significativo en cada caso, el TAC concluyó que era muy improbable que la relación observada entre los índices de signos clínicos y de lesiones pulmonares fuese solo una casualidad. En concreto, el valor de p es inferior a 0,0001, lo que significa que la probabilidad de una falsa correlación positiva es menor del 0,01 %. El TAC confirmó que se había facilitado un metaanálisis de todos los resultados obtenidos en los distintos estudios.

Al evaluar los resultados de los estudios de eficacia, surgieron nuevas dudas respecto a la uniformidad de los lotes de la vacuna usados en estos ensayos. Se sugirió que la variabilidad de los resultados observados en los estudios de eficacia estaba relacionada con la calidad de los lotes de la vacuna administrados en los ensayos, con lotes de potencia inferior a la óptima formulados con un contenido en antígenos insuficiente. Además, se cuestionó la formulación del producto acabado, ya fuera en términos de contenido en antígenos o de componentes adicionales.

El TAC confirmó que los lotes se habían fabricado siempre siguiendo las normas que rigen las prácticas correctas de fabricación en la UE, y que su calidad era adecuada para uso en los ensayos de eficacia. Para complementar la respuesta, se facilitaron los protocolos de liberación de dos lotes, lo que reveló una formulación centrada de forma sistemática en el recuento de gérmenes. Los lotes se sometieron a ensayo conforme a los requisitos cuando el producto se autorizó por primera vez en Hungría. Sin embargo, el TAC confirmó que se sometieron de nuevo a ensayo conforme a las especificaciones del producto acabado acordadas durante el MRP, y que los resultados indicaban que los lotes de la vacuna cumplían tales especificaciones. El TAC confirmó que se producirán en el futuro lotes comerciales para el mercado de la UE, según objetivos de formulación fijados, y que se controlarán conforme a las especificaciones del producto acabado acordadas durante el MRP. El TAC también aclaró algunos datos discrepantes surgidos al realizar un análisis comparativo de los protocolos de los lotes de las dos vacunas.

En conclusión, el CVMP acordó que el TAC ha aportado pruebas satisfactorias de que Coglapix se fabrica y somete a ensayo según unas normas de calidad aceptables respecto al ensayo de potencia de los lotes y, en consecuencia, la aparición de signos clínicos se correlaciona con la presencia de lesiones pulmonares.

Eficacia de la vacuna en las condiciones prácticas de utilización

Las pruebas relativas a la medida del efecto de la vacunación en el aumento de peso, obtenidas de los estudios de eficacia en laboratorio disponibles, son escasas o inexistentes. No se han obtenido resultados significativos en 3 de 5 estudios llevados a cabo para ambos serotipos 1 y 2. Los estudios de campo no han corroborado los resultados obtenidos en condiciones de laboratorio y surgieron preocupaciones respecto a los beneficios de la vacuna en condiciones prácticas de utilización.

Por tanto, se solicitó al TAC que aportase otras pruebas que respaldasen la conclusión de que la eficacia de la vacuna en condiciones prácticas de utilización ha quedado adecuadamente demostrada. En particular, se solicitó al TAC que aportara pruebas de que la reducción de las lesiones pulmonares y

los signos clínicos reduciría también la pérdida de peso en los animales vacunados, comparado con los controles. También se pidió al TAC que explicara si la significación estadística (para ambos serotipos, 1 y 2) de los resultados (respecto a su efecto en el aumento de peso) observada en dos estudios de laboratorio es suficiente para anular la no significación de los resultados en tres estudios de laboratorio «sin significación estadística».

El TAC explicó que el efecto positivo sobre los signos clínicos y las lesiones pulmonares protegería al menos parcialmente de la pérdida de peso debida a las infecciones por *A. pleuropneumoniae*. No obstante, el TAC aclaró que la eficacia sobre el terreno está solo parcialmente demostrada y que la falta de información relevante se reflejaría en el resumen de las características del producto.

En la sección 5, propiedades inmunológicas, del resumen de las características del producto se ha incluido una frase para reflejar la falta de datos procedentes de estudios de campo: «La eficacia se ha demostrado en el laboratorio, pero no en condiciones naturales». También se ha considerado que la indicación es aceptable teniendo en cuenta el uso previsto de la vacuna y los datos existentes de los estudios de laboratorio.

Duración de la inmunidad

Basándose en la evaluación de la eficacia global de la vacuna Coglapix, se estableció una duración de la inmunidad para ambos serotipos (1 y 2) de hasta 16 semanas tras la vacunación, de acuerdo con los resultados de los estudios de provocación relevantes realizados a las 16 y 24 semanas.

3. Evaluación de riesgos y beneficios

Evaluación de los beneficios

Coglapix se ha diseñado para la inmunización activa de cerdos frente a la neumonía causada por los serotipos 1 y 2 de *A. pleuropneumoniae*. La vacunación de los cerdos reduce los signos clínicos y las lesiones pulmonares relacionadas con la enfermedad y, por tanto, reduce la necesidad de tratamiento antimicrobiano y aumenta el abanico de posibilidades de tratamiento profiláctico disponibles frente a la neumonía causada por los serotipos 1 y 2 de *A. pleuropneumoniae*. Se espera que los cerdos vacunados, más sanos, tengan mejores tasas de crecimiento, aunque este extremo no se ha demostrado en condiciones naturales.

Evaluación del riesgo

La calidad y la seguridad no se evaluaron en este procedimiento de arbitraje, ya que el Estado miembro de referencia no notificó ningún problema al respecto.

Este procedimiento de arbitraje se ha llevado a cabo debido a preocupaciones relacionadas con la eficacia global de la vacuna. Tras la vacunación de los cerdos con Coglapix, se ha demostrado la reducción de los signos clínicos y las lesiones pulmonares relacionadas con la enfermedad en estudios de eficacia en laboratorio, aunque continúan pendientes de resolver ciertas preocupaciones relacionadas con la significación estadística de los resultados. Por tanto, deben modificarse las secciones pertinentes del resumen de las características del producto y el prospecto para reflejar este punto (ver anexo II).

Evaluación de la relación beneficio/riesgo

Se ha evaluado la reserva relacionada con la eficacia global de la vacuna y se ha llegado a la conclusión de que se espera que Coglapix sea eficaz para inmunizar a los cerdos como una ayuda para controlar la neumonía causada por los serotipos 1 y 2 de *A. pleuropneumoniae*, al reducir los signos clínicos y las lesiones pulmonares relacionadas con la enfermedad.

Conclusiones sobre la relación beneficio/riesgo

Basándose en los datos presentados en relación con las preocupaciones notificadas en este procedimiento de arbitraje, la relación beneficio/riesgo se considera favorable. El CVMP ha llegado a la conclusión de que las preocupaciones expresadas por Italia no deben impedir la concesión de la autorización de comercialización para Coglapix, y recomendó realizar algunas modificaciones en las secciones pertinentes del resumen de las características del producto y el prospecto (ver anexo III).

Fundamentos para la concesión de la autorización de comercialización de Coglapix suspensión inyectable para cerdos

Habiendo considerado todos los datos presentados, el CVMP concluyó que:

- Este procedimiento de arbitraje se ha llevado a cabo debido a cuestiones relacionadas con la eficacia global de la vacuna. Coglapix se ha diseñado para la inmunización activa de cerdos y como una ayuda para el control de la neumonía causada por los serotipos 1 y 2 de *A. pleuropneumoniae*, y en los estudios de laboratorio se ha demostrado que reduce los signos clínicos y las lesiones pulmonares relacionadas con esta enfermedad.

Por tanto, el CVMP recomendó conceder la autorización de comercialización para los medicamentos veterinarios contemplados en el Anexo I, con las modificaciones del resumen de las características del producto y del prospecto del Estado miembro de referencia. Las secciones modificadas del resumen de las características del producto y el prospecto del Estado miembro de referencia se incluyen en el Anexo III.

Anexo III

Modificaciones de las secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto

Las versiones válidas del resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto son las versiones finales propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación con las siguientes modificaciones:

Añadir el texto siguiente en las secciones relevantes de la información del producto:

Resumen de las características del producto

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Para la inmunización activa de cerdos como una ayuda para controlar la pleuroneumonía causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipos 1 y 2, mediante la reducción de los síntomas clínicos y las lesiones pulmonares asociados con la enfermedad.

Establecimiento de la inmunidad: 21 días después de la segunda vacunación

Duración de la inmunidad: 16 semanas después de la segunda vacunación

5. PROPIEDADES INMUNOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: vacuna *Actinobacillus*/Haemophilus.

CódigoATCvet: QI09AB07

La vacuna contiene la bacteria *Actinobacillus pleuropneumoniae* inactivada. La cantidad total es 20 x 10⁹ gérmenes inactivados por dosis.

La cepa NT3 pertenece al serotipo 1, expresa ApxI mientras que las cepas SzII, PO, U3 y B4 pertenecen al serotipo 2, expresan ApxIII. Todas las cepas expresan también ApxII.

Los cerdos vacunados desarrollan inmunidad activa frente a la enfermedad causada por el serotipo 1 o 2 del *Actinobacillus pleuropneumoniae*. La eficacia se demostró en condiciones de laboratorio, pero no en condiciones de campo.

.....

Prospecto:

4. INDICACIÓN(ES) DE USO

Para la inmunización activa de cerdos como una ayuda para controlar la pleuroneumonía causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipos 1 y 2, mediante la reducción de los síntomas clínicos y las lesiones pulmonares asociados con la enfermedad.

Establecimiento de la inmunidad: 21 días después de la segunda vacunación

Duración de la inmunidad: 16 semanas después de la segunda vacunación

15. INFORMACIÓN ADICIONAL

Grupo farmacoterapéutico: vacuna *Actinobacillus*/Haemophilus.

CódigoATCvet: QI09AB07

La vacuna contiene la bacteria *Actinobacillus pleuropneumoniae* inactivada. La cantidad total es 20 x 10⁹ gérmenes inactivados por dosis.

La cepa NT3 pertenece al serotipo 1, expresa ApxI mientras que las cepas SzII, PO, U3 y B4 pertenecen al serotipo 2, expresan ApxIII. Todas las cepas expresan también ApxII.

Los cerdos vacunados desarrollan inmunidad activa frente a la enfermedad causada por el serotipo 1 o 2 del *Actinobacillus pleuropneumoniae*. La eficacia se demostró en condiciones de laboratorio, pero no en condiciones de campo.

.....